

Eine neue Methode zur Bestimmung der absoluten Konfiguration von Carbonsäuren

von
Herbert Georg Scholz
aus
Königsberg/Ostpr.

1971

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Eine neue Methode zur Bestimmung der absoluten Konfiguration von Carbonsäuren

Der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

zur

Erlangung des Doktorgrades



vorgelegt

von

Herbert Georg Scholz

aus

Königsberg/Ostpr.

Als Dissertation genehmigt von der Naturwissenschaftlichen
Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg



Tag der mündlichen Prüfung: 16. Juli 1971

Dekan : Professor Dr. W. Jaenicke

Erstberichterstatte r : Professor Dr. H. J. Bestmann

Zweitberichterstatte r: Doz. Dr. H. Hoffmann

1. Einleitung

1

1.1. Aufgabenstellung und Zielsetzung

1

1.2. Bedeutung der Arbeit

1

1.3. Aufbau der Arbeit

1

2. Grundlagen

2

2.1. Begriff der Eltern

2

2.2. Begriff der Dankbarkeit

2

2.3. Begriff der Gewidmetheit

2

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit gewidmet

3. Methodik

3

3.1. Auswahl der Methode

3

3.2. Durchführung der Methode

3

3.3. Auswertung der Methode

3

3.4. Reflexion der Methode

3

3.5. Dokumentation der Methode

3

3.6. Evaluation der Methode

3

3.7. Reflexion der Methode

3

3.8. Dokumentation der Methode

3

3.9. Evaluation der Methode

3

3.10. Reflexion der Methode

3

3.11. Dokumentation der Methode

3

3.12. Evaluation der Methode

3

3.13. Reflexion der Methode

3

3.14. Dokumentation der Methode

3

3.15. Evaluation der Methode

3

3.16. Reflexion der Methode

3

3.17. Dokumentation der Methode

3

3.18. Evaluation der Methode

3

Meinem verehrten Lehrer, Herrn Professor
Dr. Hans Jürgen B e s t m a n n, danke ich
herzlich für das große Interesse an dieser
Arbeit und die ständige Unterstützung durch
wertvolle Anregungen und Ratschläge.

Die vorliegende Arbeit entstand in der Zeit
von März 1969 bis Februar 1971 im Institut
für Organische Chemie II der Universität
Erlangen-Nürnberg.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A) Einleitung	1
1. Absolute Konfiguration von Carbonsäuren	1
1.1. Bedeutung der absoluten Konfiguration von Carbonsäuren	1
1.2. Begriff der absoluten Konfiguration	3
2. Bekannte Methoden zur Bestimmung der absoluten Konfiguration von Carbonsäuren	3
2.1. Direkte Bestimmung: Röntgenstrukturanalyse	3
2.2. Indirekte Methoden zur Bestimmung der absoluten Konfiguration von Carbonsäuren	4
2.2.1. Quasiracematmethode	4
2.2.2. Optische Rotationsdispersion (ORD)	4
2.2.3. Circular dichroismus (CD)	6
2.2.4. Drehvermögen und Polarisierbarkeit	7
2.2.5. Methode des optischen Vergleichs	8
2.2.6. NMR in optisch aktiven Lösungsmitteln	9
2.2.7. Gaschromatographie	9
2.2.8. Harnstoffeinschlußmethode	10
2.2.9. Chemische Korrelation	10
2.2.10. Asymmetrische Synthese	13
3. Bekannte Reaktionen mit optisch aktiven Säurechloriden	14
3.1. Racematspaltung	14
3.2. Bestimmung der optischen Reinheit	16
3.3. Aufklärung von Reaktionsmechanismen	16
4. Reaktion von Phosphinalkylenen mit Säurechloriden	18
5.1. Stereochemisches Strukturmodell	21
5.2. Homochiralität	23

	Seite
B) E i g e n e A r b e i t e n	25
I. Theoretischer Teil	25
6.1. Darstellung optisch aktiver Carbonsäuren	25
6.1.1. Neue enantioselektive Synthese eines Pflanzenwuchsstoffes	32
6.2. Optisch aktive Säurechloride	34
6.2.1. Darstellung	34
6.2.2. Bestimmung der absoluten Konfiguration von Säurechloriden durch optische Rotations- dispersion (ORD) und Circular dichroismus (CD)	37
6.2.3. Diastereotopie	51
7. Darstellung von Benzylidenmethylphenyl-n- propylphosphoran	54
7.1. Stereochemie der Ylid-Ylenstruktur	55
7.2. Yliddarstellung; Konfigurationsbezeichnung nach den Sequenzregeln	58
8. Umsetzung von $\pm$ Benzylidenmethylphenyl-n- propylphosphoran mit optisch aktiven Säurechloriden	59
8.1. Empirische Korrelation zwischen dem Vor- zeichen des Chiralitätsproduktes χ des optisch aktiven Säurechlorides und der Drehrichtung des ausfallenden Benzylmethyl- phenyl-n-propylphosphoniumchlorides	60
8.2. Allgemeine Lösung: Sequenz der Substi- tuenten	68
8.3 Grenzen der Methode und Voraussetzungen	74
8.4. Abhängigkeit der optischen Ausbeute von der Entfernung des Chiralitätszentrums von der Säurechloridfunktion	79

8.4.1. Umsetzung von Benzylidenmethylphenyl-n-propylphosphoran mit optisch aktiven Chlorameisensäureestern	79
8.5.1. Chlorsulfinyloxypropionsäureäthylester: eine asymmetrische Induktion	80
8.5.2. Umsetzung von optisch aktivem Chlorsulfinyloxypropionsäureäthylester mit racemischem Benzylidenmethylphenyl-n-propylphosphoran	83
8.6. Reaktion von Benzylidenmethylphenyl-n-propylphosphoran mit optisch aktivem O-Äthyl-äthylphosphoniumchloridithionat	83
8.7. Reaktion von Benzylidenmethylphenyl- α -naphthylphosphoran mit optisch aktiven Säurechloriden	84
9. Analytik des Benzylmethylphenyl-n-propylphosphoniumchlorides	86
9.1. Bestimmung der absoluten Konfiguration von (+)Benzylmethylphenyl-n-propylphosphoniumchlorid	86
9.1.1. Chemische Korrelation	86
9.1.2. Optische Rotationsdispersion und Circular-dichroismus	87
9.2. Schmelzpunkt und Spektren	88
9.3. Ist Benzylmethylphenyl-n-propylphosphoniumchlorid ein Konglomerat oder ein Racemat?	89
9.4. Verhalten beim Umfällen	89
9.5. Prüfung der spezifischen Drehung als Funktion der Wellenlänge	90

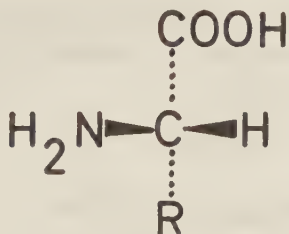
10.	Weitere Umsetzungen des Typs	
	$2 A + B_i \longrightarrow C_i + \Delta D$	92
10.1.	Kinetische Racematspaltung von $\mp$ Amphetamin mit optisch aktiven Säuren	92
10.2.	Horeausche Methode	95
10.3.	Eine allgemeine Methode zur Bestimmung von absoluten Konfigurationen durch kinetische Racematspaltung	98
II.	Experimenteller Teil	101
III.	Zusammenfassung	140

A) E i n l e i t u n g

1. Absolute Konfiguration von Carbonsäuren

1.1. Bedeutung der absoluten Konfiguration von Carbonsäuren

Die konfigurative Spezifität der Naturstoffe ist sehr ausgeprägt. So zeigen die Aminosäuren, die die Bausteine der Proteine und Polypeptide der höheren Organismen bilden, alle die L-Konfiguration (1)¹⁾.



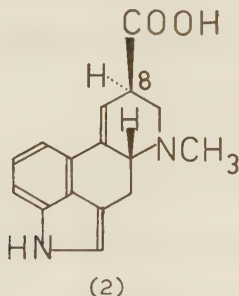
(1)

Während (S)-Glutaminsäure (1) (R = CH₂-CH₂-COOH) nach Fleisch schmeckt, ist ihr Spiegelbild die (R)-Glutaminsäure praktisch geschmacklos²⁾.

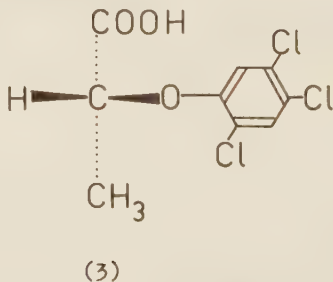
1) E. L. Eliel, Stereochemie der Kohlenstoffverbindungen, Verlag Chemie GmbH., Weinheim/Bergstr. 1966, 96.

2) R. Bentley, Molecular Asymmetry in Biology, Volume 1, Academic Press, London 1969, 285.

Das Diäthylamid der (8R)-Lysergsäure (2)³⁾ ist als Halluzinogen unter dem Namen LSD bekannt, dagegen ist das (8S)-Lysergsäurediäthylamid psychisch unwirksam.



Nur die (+) Form der 2-(2.4.5. Trichlorphenoxy)-propionsäure (3) ist als Pflanzenwachstumsstoff wirksam⁴⁾, die (-) Form wirkt als Antagonist.



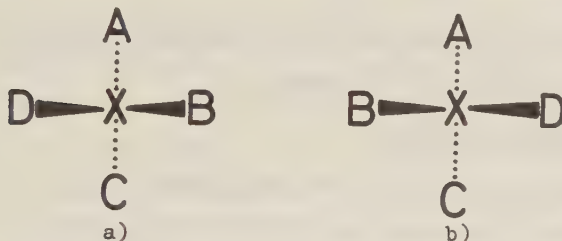
Die ausgewählten Beispiele zeigen die Bedeutung der absoluten Konfiguration von Carbonsäuren.

3) F. Nunes, J. Chem. Educ. 45, 688 (1968).

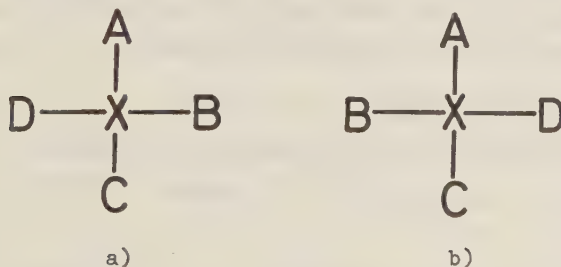
4) M. S. Smith, R. L. Wain und F. Wightman, Nature 169, 883 (1952).

1.2. Begriff der absoluten Konfiguration

Moleküle mit einem Chiralitätszentrum können im dreidimensionalen Raum (nicht aber im vierdimensionalen Raum⁵⁾) in zwei Konfigurationen a) und b) vorliegen:



In der Fischerprojektion⁶⁾ ergibt sich folgende Schreibweise:



2. Bekannte Methoden zur Bestimmung der absoluten Konfiguration von Carbonsäuren

2.1. Direkte Bestimmung: Röntgenstrukturanalyse

Die direkte Bestimmung der absoluten Konfiguration erfordert physikalische Methoden z. B. die anomale

5) Vortrag von V. Prelog, „Probleme der chemischen Topologie“, Erlangen am 24. 1. 1969.

6) K. Mislow, Einführung in die Stereochemie, Verlag Chemie GmbH, Weinheim/Bergstr. 1967, 82.

Röntgenstreuung. 1951 gelang es mit Zirkon-K- α -Strahlung die absolute Konfiguration des Natriumrubidiums Salzes der Weinsäure zu bestimmen⁷⁾. Mit Uran-L- α -Röntgenstrahlung konnte nach derselben Methode die absolute Konfiguration von (-)-Isoleucinhydrobromid bestimmt werden⁸⁾.

2.2. Indirekte Methoden zur Bestimmung der absoluten Konfiguration von Carbonsäuren

2.2.1. Quasiracematmethode

Fredga⁹⁾ ermittelte die absolute Konfiguration von Methyl-, Chlor-, Mercapto- und Hydroxybernsteinsäuren nach der Quasiracematmethode. Nach der gleichen Methode wurden die absoluten Konfigurationen von Nitrophenoxypropionsäuren¹⁰⁾, 3,5-Dichlorphenylsulfinylessigsäure¹¹⁾ und 2,3-Dimercaptobernsteinsäuren¹²⁾ bestimmt.

2.2.2. Optische Rotationsdispersion (O R D)

Alle L-Aminosäuren mit Ausnahme des Prolins zeigen in ihrer ORD-Kurve einen positiven Cottoneseffekt¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾.

7) J. M. Bijvoet, A. F. Peerdeman und A. J. van Bommel, Nature 168, 271 (1951).

8) J. Trommel und J. M. Bijvoet, Acta Crystallogr. 7, 703 (1954).

9) A. Fredga, Tetrahedron 8, 126 (1960).

10) M. Andersson, Ark. Kemi 22, 469 (1964).

11) B. Stridsberg, Ark. Kemi 32, 295 (1970).

12) M. O. Hedblom, Ark. Kemi 31, 489 (1969).

13) J. P. Jennings, W. Klyne und P. M. Scopes, J. Chem. Soc. 294 (1965).

14) A. Kjaer, W. Klyne, P. M. Scopes und D. R. Sparrow, Acta Chem. Scand. 18, 2412 (1964).

15) J. G. Hansen, Dissertation, Tübingen 1969.

Auch die ORD-Kurven der N-Phthaloylderivate¹⁶⁾ ermöglichen die Bestimmung der absoluten Konfiguration von Aminosäuren. Bernsteinsäuren, die in D- α -Stellung einen Alkyl-, Aryl- oder Halogensubstituenten haben, zeigen einen positiven Cottoneneffekt; der Cottoneneffekt ist negativ, wenn der Substituent eine Hydroxy- oder Aminogruppe ist¹⁷⁾. Frühere ORD-Messungen^{18) 19)} von Carbonsäuren im 275 - 700 nm Bereich gaben nur schlichte Kurven ohne Cottoneneffekte. Deshalb wurden Carbonsäurederivate untersucht, die bei längeren Wellenlängen ein Absorptionsmaximum zeigen. (R)-Acylthioharnstoffe zeigen in der Regel einen positiven Cottoneneffekt^{20) 21)}. Auch für Thioamide konnte eine Korrelation zwischen der absoluten Konfiguration und dem Vorzeichen des Cottoneneffektes gefunden werden²²⁾. Mosher²³⁾ zeigte, daß (+)- α -substituierte

16) C. Djerassi, E. Lund, E. Bunnenberg und J. G. Sheehan, J. Org. Chem. 26, 4509 (1961).

17) A. Fredga, J. P. Jennings, W. Klyne, P. M. Scopes, B. Sjöberg und S. Sjöberg, J. Chem. Soc. 3928 (1965).

18) B. Sjöberg, Acta Chem. Scand. 14, 273 (1960).

19) B. Sjöberg, Arkiv Kemi 15, 451 (1960).

20) C. Djerassi und K. Undheim, J. Amer. Chem. Soc. 82, 5755 (1960).

21) C. Djerassi, K. Undheim und A. M. Weidler, Acta Chem. Scand. 16, 1147 (1962).

22) J. V. Burakevich und C. Djerassi, J. Amer. Chem. Soc. 87, 51 (1965).

23) C. Aaron, D. Dull, J. L. Schmiegel, D. Jaeger, Y. Ohashi und H. S. Mosher, J. Org. Chem. 32, 2797 (1967).

Phenylelessigsäuren (S)-Konfiguration haben, da die ORD-Kurven der N-Methylthioamide einen positiven Cotton-effekt aufweisen. Schließlich wurden auch von Steroidsäuren²⁴⁾ ORD-Kurven gemessen.

2.2.3. Circulardichroismus (CD)²⁵⁾

Auch für CD-Messungen haben sich Acylthioharnstoffe²⁶⁾ als geeignete Carbonsäurederivate erwiesen. 1970 haben Djerassi und Mosher²⁷⁾ die absolute Konfiguration von α -substituierten Phenylelessigsäuren durch CD-Messungen bestimmt. Der Cotton-effekt bei 220 nm wird dem $n \rightarrow \pi^*$ Übergang der Carboxylgruppe zugeordnet, schwächere Cotton-effekte bei 260 nm werden der Phenylgruppe zugeschrieben. CD-Spektren liegen vor von substituierten Cyclopropan-carbonsäuren²⁸⁾, β -Arylcarbonsäuren²⁹⁾, α -substituierten β -Phenylpropionsäuren³⁰⁾ und 3- bzw. 4-tert. Butyl-phenoxypropionsäuren³¹⁾.

Durch Messung der CD-Kurven wurden auch die absolute

24) G. Gottarelli und P. M. Scopes, J. Chem. Soc. 1366 (1967).

25) P. Crabbé, Applications de la dispersion rotatoire optique et du dichroïsme circulaire optique en chimie organique, Gauthier - Villars Paris 1968, 554.

26) C. Djerassi, K. Undheim und A.M. Weidler, Acta chem. scand. 16, 1147 (1962).

27) G. Barth, W. Voelter, H. S. Mosher, E. Bunnenberg und C. Djerassi, J. Amer. Chem. Soc. 92, 875 (1970).

28) L. Verbit und Y. Inouye, J. Amer. Chem. Soc. 89, 5717 (1967).

29) L. Verbit und P. J. Heffron, Tetrahedron 23, 3865 (1967).

30) L. Verbit und P. J. Heffron, Tetrahedron 24, 1231 (1968).

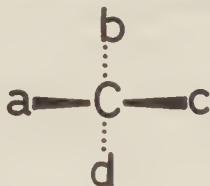
31) M. Andersson, Ark. Kemi 26, 335 (1966).

Konfigurationen von (-)-2-Chlor- und (-)-2-Brom,3,3-dimethylbuttersäure³²⁾ bestimmt.

Circulardichroismus und optische Rotationsdispersion ergänzen sich gegenseitig. Mit beiden Methoden wurden verschiedene aromatische Carbonsäuren³³⁾ untersucht.

2.2.4. Drehvermögen und Polarisierbarkeit

Nach Brewster³⁴⁾ ist das Molekül der Konfiguration (4)



(4)

rechtsdrehend, wenn die Reihenfolge der Polarisierbarkeit $a > b > c > d$ ist^{a)}. Auf diese Weise kann z. B. der Drehungssinn der (S)-Hydratropasäure ermittelt werden³⁵⁾.

32) W. G. Galetto und W. Gaffield, J. Chem. Soc.

2437 (1969).

33) L. Verbit, A. S. Rao und J. Clark-Lewis, Tetrahedron

24, 5839 (1968).

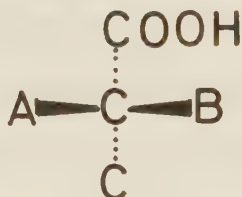
34) J. H. Brewster, J. Amer. Chem. Soc. 81, 5475 (1959).

35) loc. cit. 1) S. 477.

a) Meiner Ansicht nach müßte es eine allgemeinere Lösung geben, bei der nur die Sequenz der Polarisierbarkeiten und nicht eine Reihenfolge entscheidend ist.

Die Brewstersche Regel versagt, wenn etwa die Carboxylgruppe zu einer Hydroxygruppe eine Wasserstoffbrücke ausbilden kann (Bsp.: Milchsäure).

Das Salz einer Säure (5) ist nach Brewster³⁶⁾ stärker



(5)

linksdrehend, wenn die Reihenfolge der Polarisierbarkeiten der drei Substituenten $A > B > C$ ist.

2.2.5. Methode des optischen Vergleichs

Freudenberg und Kuhn³⁷⁾ korrelierten die Konfigurationen von Halogenpropionsäuren, indem sie die Änderung des Drehwertes beobachteten, wenn sie als Derivate den Methyl-ester, das Chlorid und das Dimethylamid herstellten (Optischer Verschiebungssatz).

Mit der Freudenbergischen Amid-Regel³⁸⁾ konnten die absoluten Konfigurationen von α -Hydroxysäuren aufgeklärt werden: Ist das molare Drehvermögen bei 589 nm

36) loc. cit 1) S. 21 .

37) K. Freudenberg, W. Kuhn und J. Bumann, Chem. Ber. 63, 2380 (1930).

38) K. Mislow, Einführung in die Stereochemie, Verlag Chemie GmbH, Weinheim/Bergstr. 1967, 143.

für ein Säureamid $R\text{-CHOH-CONH}_2$ stärker positiv als für die Säure selbst, so hat die Säure die D-Konfiguration.

2.2.6. NMR in optisch aktiven Lösungsmitteln

Pirkle³⁹⁾ bestimmte die absolute Konfiguration von (+)- α -Hydroxy- α -trifluormethylphenyllessigsäure durch Messung des NMR-Spektrums des Methylesters in (+)- α -(1-Naphthyl)äthylamin. Mit NMR-Spektren von α -Aminosäuremethylestern in optisch aktivem 2,2,2-Trifluorphenyläthanol kann die absolute Konfiguration von Aminosäuren bestimmt werden⁴⁰⁾.

2.2.7. Gaschromatographie

Die absolute Konfiguration von aliphatischen α -Chlorcarbonsäuren kann durch Korrelation mit der relativen Retentionszeit^{41) 42) 43)} der diastereomeren N-Chloracylvalinmethylester bestimmt werden. Die (R)-Säure-

39) W. H. Pirkle und S. D. Beare, Tetrahedron Letters 21, 2579 (1968).

40) W. H. Pirkle und S. D. Beare, J. Am. Chem. Soc. 91, 5150 (1969).

41) B. Halpern und J. Westley, Chem. Commun. 246 (1965).

42) W. G. Galetto, Ph. D. Thesis, University of California, Davis, 1967.

43) B. Halpern, J. W. Westley und B. Weinstein, Nature 210, 837 (1966).

B. Halpern und J. W. Westley, Chem. Comm. 237 (1967).

(S)-Amide haben in dieser Reihe kleinere Retentionszeiten^{a)}. Auch bei α -Aminosäuren⁴⁴⁾ 45), α -Hydroxysäuren⁴⁶⁾ und α -Alkylphenylelessigsäuren⁴⁷⁾ besteht zwischen den Retentionszeiten bestimmter Diastereomere und der absoluten Konfiguration eine Korrelation.

2.2.8. Harnstoffeinschlußmethode

Schlenk⁴⁸⁾ konnte mit konfigurativ einheitlichen Schraubengittern von Harnstoff sterische Reihen verschiedener Carbonsäuren miteinander verknüpfen.

2.2.9. Chemische Korrelation

Bei der Bestimmung der unbekannten absoluten Konfiguration einer Verbindung A durch chemische Korrelation wird die Verbindung A auf stereochemisch eindeutigen Wege in eine

a) Meiner Ansicht nach muß nicht in allen Fällen eine Korrelation zwischen der Cahn-Ingold-Prelog'schen Nomenklatur und der Retentionszeit bestehen, möglicherweise lassen sich Ausnahmen finden.

44) B. Halpern und J. W. Westley, Biochem. Biophys. Res. Comm. 19, 361 (1965).

45) E. Gil-Av, R. Charles-Sigler, G. Fischer und D. Nurok, J. Gas Chromatog. 4, 5 (1966).

46) E. Gil-Av und D. Nurok, Proc. Chem. Soc. 1466 (1962).

47) B. Halpern und J. W. Westley, Chem. Comm. 237 (1961).

48) W. Schlenk, Angew. Chem. 77, 163 (1965).

Verbindung B überführt, deren absolute Konfiguration bekannt ist. Die absolute Konfigurationen der Verbindungen A und B werden dadurch miteinander verknüpft. Eugster⁴⁹⁾ fand durch chemische Korrelation die absolute Konfiguration von α -Cyclogeraniumsäure und Prelog ermittelte die absolute Konfiguration von β -Phenylbuttersäure⁵⁰⁾ durch chemische Korrelation mit Hydratropasäure. Cervinka^{51) 52) 53) 54)} konnte durch chemische Korrelation die absolute Konfiguration von α -Isopropylphenylelessigsäure, α -tert. Butylphenylelessigsäure und anderen α -substituierten Carbonsäuren bestimmen. De Puy⁵⁵⁾ ermittelte die absolute Konfiguration von cis-1-Methyl-2-Phenylcyclopropan-carbonsäure folgendermaßen:

49) C. H. Eugster, R. Buchecker und Ch. Tschanner, Helv. Chim. Acta 52, 1729 (1969).

50) V. Prelog und H. Scherrer, Helv. Chim. Acta 42, 2227 (1959).

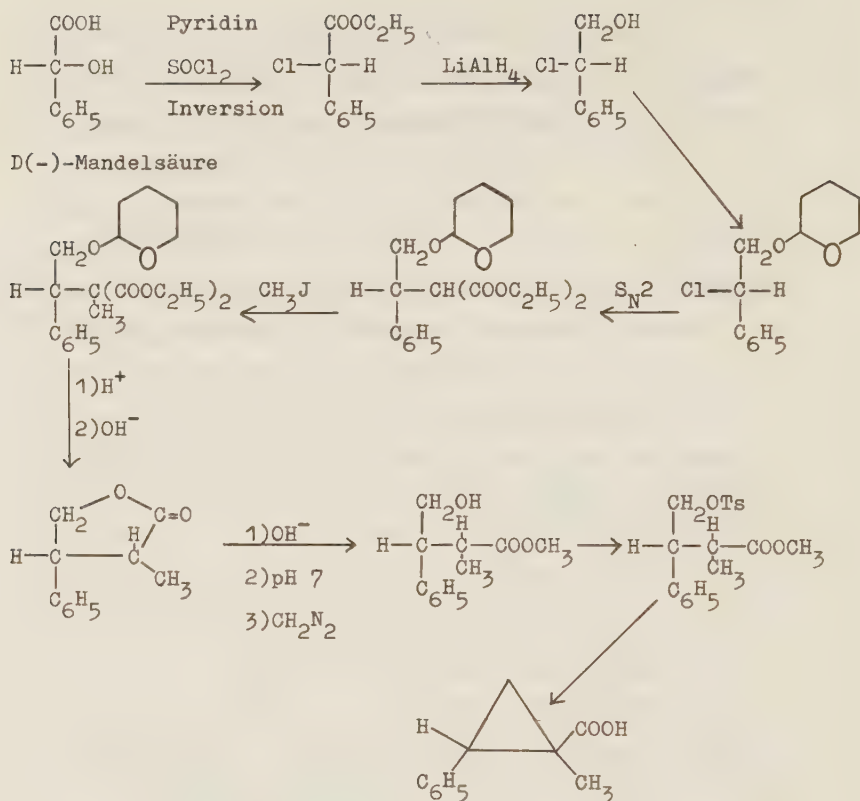
51) O. Cervinka, V. Dudek und L. Hub, Z. Chem. 9, 267 (1969).

52) O. Cervinka und L. Hub, Collect. Czechoslov. Chem. Commun. 32, 2295 (1967).

53) O. Cervinka, V. Dudek und L. Hub, Collect. Czechoslov. Chem. Commun. 35, 724 (1970).

54) O. Cervinka und L. Hub, Z. Chem. 9, 302 (1969).

55) C. H. De Puy, F. W. Breitbeil und K. R. De Bruin, J. Am. Chem. Soc. 88, 3347 (1966).



Durch chemische Korrelation wurden auch die absolute Konfigurationen von 3-Cyclohexen-1-carbonsäure (6)⁵⁶⁾, (+)(S)- α,α -Diphenylbernsteinsäure⁵⁷⁾, Phenylallencarbonsäuren⁵⁸⁾, (-)-2-Chlor- und 2-Brom-3,3-dimethylbutter-

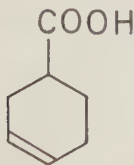
56) O. Ceder und B. Hansson, Acta Chem. Scand. 24, 2693 (1970).

57) R. Buchan und M. B. Watson, J. Chem. Soc. 2465 (1968).

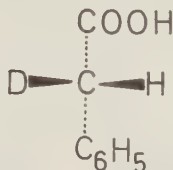
58) K. Shinger, S. Hagishita und M. Nakagawa, Tetrahedron Letters 44, 4371 (1967).

säure⁵⁹⁾ gefunden.

Mosher⁶⁰⁾ bestimmte durch chemische Korrelation die absolute Konfiguration von α -t-Butylphenylelessigsäure und α -Isopropylphenylelessigsäure und Dahn⁶¹⁾ ermittelte die absolute Konfiguration von (+)(S)-2-Phenylelessigsäure-2-d₁(7).



(6)



(7)

2.2.10. Asymmetrische Synthese

Bei der Reaktion zwischen dem Phenylglyoxylester (9) ($R = C_6H_5$) eines optisch aktiven Alkohols (8) und $R'X$ (10) entsteht nach der Prelogischen Regel⁶²⁾ ein Diastereomeres (11) bevorzugt.

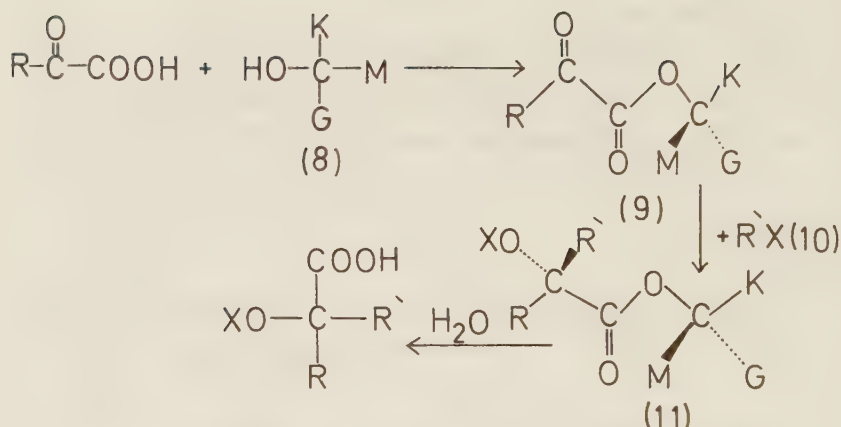
59) W. G. Galetto und W. Gaffield, J. Chem. Soc. 2437 (1969).

60) D. R. Clark und H. S. Mosher, J. Org. Chem. 35, 1114 (1970).

61) H. Dahn und C. O'Murchu, Helv. Chim. Acta 53, 1379 (1970).

62) loc. cit. 1) S. 85 .

V. Prelog, Bull. Soc. Chim. France, 987 (1956).



K = Kleinster Rest; M = Mittlerer Rest; G = Größter Rest

Auf Grund konformativer Betrachtungen konnte Prelog eine empirische Beziehung zwischen der Konfiguration des eingesetzten optisch aktiven Alkohols (8) und der Konfiguration des bevorzugt gebildeten Diastereomeren (11) finden. Durch diese Beziehung konnten die absoluten Konfigurationen von Hydroxysäuren bestimmt werden⁶³⁾.

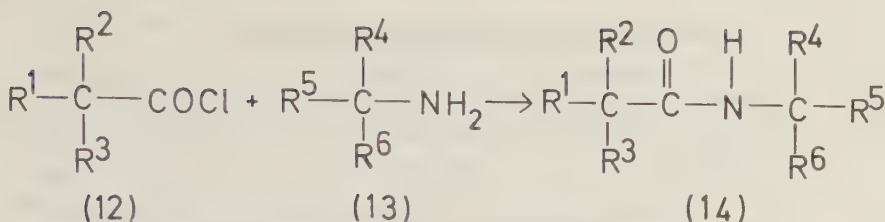
3. Bekannte Reaktionen mit optisch aktiven Säurechloriden

3.1. Racematspaltung

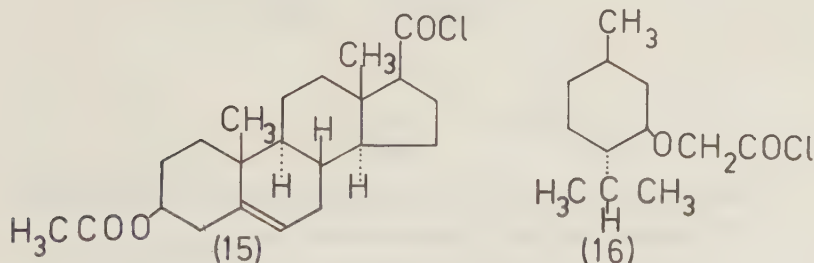
Optisch aktive Säurechloride (12) können zur Racematspaltung von $\pm$ Aminen (13) verwendet werden⁶⁴⁾.

63) V. Prelog und H. L. Meier, Helv. Chim. Acta 36, 320 (1953).

64) E. Müller, Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl) Bd. IV, Teil 1, 4. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1955, 519.



Durch Umkristallisieren können die diastereomeren Amide (14) getrennt werden. Zur Racematspaltung von Aminen sind allerdings optisch aktive Säuren besser geeignet als Säurechloride, da Amide schwerer zu zerlegen sind als Salze. β -Acetoxy- α^5 -ätiocholensäurechlorid (15)⁶⁵⁾ wurde zur Racematspaltung von Alkoholen verwendet.



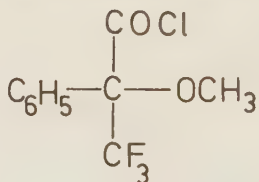
Racemische Aminosäuren können mit (-) Menthoxycetylchlorid (16) gespalten werden⁶⁶⁾.

65) L. F. Fieser und M. Fieser, Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons Inc., New York 1967, 9 .

66) D. F. Holmes und R. Adams, J. Am. Chem. Soc. 56, 2093 (1934).

3.2. Bestimmung der optischen Reinheit

Setzt man ein optisch aktives Säurechlorid mit einem partiell optisch aktiven Amin um, so entsteht ein Gemisch von 2 diastereomeren Amiden (14)(S. 15). Aus der Integration des H^1 -NMR-Spektrums des Diastereomerengemisches (14) ergibt sich die optische Reinheit des eingesetzten partiell optisch aktiven Amins. Nach diesem Prinzip konnte durch Umsetzung mit optisch reinem O-Methylmandelsäurechlorid und H^1 -NMR-Aufnahme die optische Reinheit von Aminen bestimmt werden⁶⁷⁾. Mosher⁶⁸⁾ setzte α -Methoxy- α -Trifluormethylphenylacetylchlorid (17)



(17)

mit Alkoholen und Aminen um und konnte durch H^1 -NMR und F^{19} -NMR-Messung der Diastereomeren die optische Reinheit der Alkohole und Amine bestimmen.

3.3. Aufklärung von Reaktionsmechanismen

Optisch aktive Säurechloride spielen als Zwischenprodukte bei der Aufklärung von Reaktionsmechanismen eine Rolle.

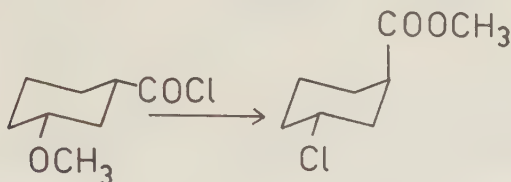
67) J. Jacobus und M. Raban, J. Chem. Educ. 46, 351 (1969).

68) J. A. Dale, D. L. Dull und H. S. Mosher, J. Org. Chem. 34, 2543 (1969).

So wurde bewiesen, daß die Wolffumlagerung^{69) 70)} unter Retention verläuft. H. J. Bestmann⁷¹⁾ und Schnabel⁷²⁾ wiesen nach, daß die Reaktion von Chlorameisensäure-(1)-menthylester und Triphenylphosphin zum (+) Neomenthylchlorid unter Inversion verläuft.

Führt man Friedel-Craftsche Reaktionen mit optisch aktiven Säurechloriden durch, so erhält man unter bestimmten Bedingungen optisch aktive Ketone⁷³⁾.

Schließlich wurde folgende Umlagerung untersucht⁷⁴⁾:



69) J. F. Lane und E. S. Wallis, J. Am.Chem. Soc.

63, 1074 (1941).

70) K. B. Wiberg und T. W. Hutton, J. Am. Chem. Soc.

78, 1640 (1956).

71) H. J. Bestmann und K. H. Schnabel, Liebigs Ann. Chem.

698, 106 (1966).

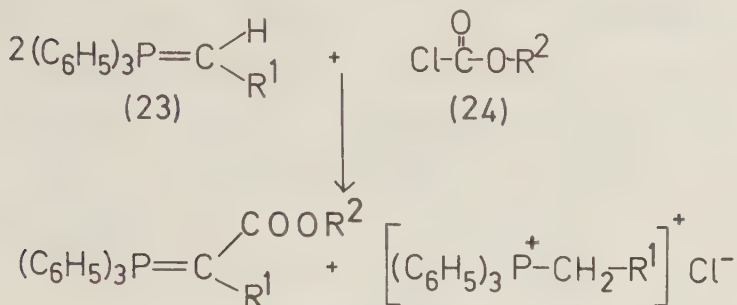
72) Diplomarbeit K.H. Schnabel, Erlangen 1965 .

73) W. Bleazard und E. Rothstein, J.Chem. Soc. 3789 (1958).

74) D. S. Noyce und H. I. Weingarten, J. Am. Chem. Soc.

3093 (1957).

Analog verläuft die Reaktion von Phosphinalkylenen (23) mit Chlorameisensäureestern (24)⁷⁷⁾, bei der ebenfalls eine Umylidierung⁷⁵⁾ stattfindet:



Enthält das Phosphinalkylen (25) kein α -ständiges Wasserstoffatom mehr, so kann es mit Säurechloriden, die ein α -ständiges Proton enthalten unter γ -Eliminierung reagieren^{78) 79)}:

77) H. J. Bestmann und H. Schulz, Angew. Chem. 73,

27 (1961); Liebigs Ann. Chem. 674, 11 (1964).

78) H. J. Bestmann und H. Hartung, Angew. Chem. 75, 297

(1963); Angew. Chem. internat. Edit. 2, 214 (1963).

79) Dissertation H. G. Liberda, Erlangen 1968.

5.1. Stereochemisches Strukturmodell⁸¹⁾⁸²⁾⁸³⁾⁸⁴⁾

Die Cram'sche Regel⁸⁵⁾ und die Prelog'sche Regel⁶²⁾ sind auf konformationsabhängigen Modellen aufgebaut. Ruch und Ugi haben diese Modelle durch ein konformationsunabhängiges mathematisches Modell ersetzt, mit dem man das Mengenverhältnis stereoselektiver Reaktionsprodukte berechnen kann. Dem im Ausgangsstoff vorhandenen Chiralitätszentrum wird ein Chiralitätsprodukt χ zugeordnet. Es gilt:

$$\chi = (\lambda_1 - \lambda_2)(\lambda_2 - \lambda_3)(\lambda_3 - \lambda_1) \quad (27)^{86)}$$

λ_i = Ligandenparameter

Das Chiralitätsprodukt ist inversionsantisymmetrisch:

$$\chi_R = -\chi_S$$

Nach einer Übereinkunft nach Ugi numeriert man die Liganden im Uhrzeigersinn, wenn man auf das Chiralitätszentrum von der Seite aus blickt, die seiner vierten zum anderen Chiralitätszentrum führenden Valenz abgekehrt ist.

81) E. Ruch und I. Ugi, Top. Stereochem. 4, 99 (1969).

82) loc. cit. 1) S. 537 .

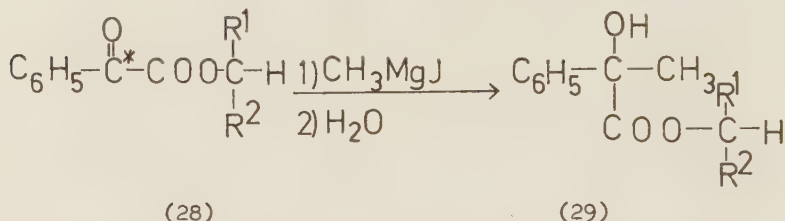
83) Nachr. Chem. Techn. 14, 359 (1966).

84) E. Ruch, A. Schönhofer und I. Ugi, Theor. Chim. Acta (Berl.) 7, 420 (1967).

85) loc. cit. 1) S. 83 .

86) E. Ruch und A. Schönhofer, Theor. Chim. Acta (Berl.) 10, 102 (1968).

Mit dem Stereochemischen Strukturmodell konnte für die von Prelog⁸⁷⁾ experimentell durchgeführte Reaktion



das Verhältnis der entstehenden diastereomeren Atrolactinsäureester (29) von Ugi⁸⁸⁾ quantitativ berechnet werden. Die berechneten Werte stimmen mit den experimentell gefundenen Werten gut überein.

Um die Gleichung (27)(S.21) auf (28) anwenden zu können, zeichnet man (28) in der Newmanprojektion (30) und legt

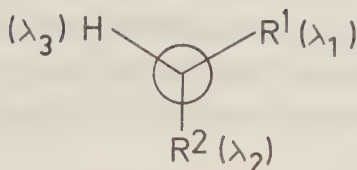
87) V. Prelog, O. Ceder und M. Wilhelm, *Helv. chim. Acta* 38, 303 (1955).

V. Prelog, E. Philbin, E. Watanabe und M. Wilhelm, *ebenda* 39, 1086 (1956).

88) loc. cit. 1) S. 542 .

I. Ugi, *Z. Naturforsch.* 20b, 405 (1965).

die $\text{C}_6\text{H}_5-\overset{\text{O}}{\overset{\parallel}{\text{C}}}\text{COO}$ -Gruppe (die das Prochiralitätszentrum⁸⁹⁾ C^* enthält) hinter die Zeichenebene:



(30)

5.2. Homochiralität

90)

E. Ruch hat den Begriff der Homochiralität als Klassifizierungsprinzip von Molekülen spezieller Molekülklassen eingeführt. Es lassen sich zwei Klassen von Molekülen a) und b) unterscheiden. Nur für die Klassen der Kategorie a) läßt sich ein Chiralitätsprodukt χ formulieren, dessen Vorzeichen das Chiralitätsmerkmal homochiral oder heterochiral kennzeichnet.

Verbindungen innerhalb der Kategorie a), die durch die gleiche Chiralitätsfunktion⁸⁶⁾ beschrieben werden können und deren Chiralitätsprodukt χ das gleiche Vorzeichen hat, sind homochiral. So bilden verschiedene Verbindungen, deren Chiralitätsprodukt χ ein positives Vorzeichen hat, eine homochirale Gruppe. Auch alle Verbindungen, deren Chiralitätsprodukt χ negativ ist, gehören zu einer homochiralen Gruppe. Hat jedoch das Chiralitätsprodukt χ der Verbindung A ein positives Vorzeichen und das Chiralitätsprodukt χ

89) K. R. Hanson, J. Am. Chem. Soc. 88, 2739 (1966) .

90) E. Ruch, Theor. Chim. Acta (Berl.) 11, 183 (1968).

einer anderen Verbindung B ein negatives Vorzeichen, so nennt man die Verbindungen A und B heterochiral. So sind z. B. 2 Antipoden stets heterochiral. Aber auch Verbindungen verschiedener Struktur aber mit gleicher Chiralitätsfunktion können durch das Vorzeichen des Chiralitätsproduktes χ in homochirale und heterochirale Gruppen eingeteilt werden.

Während für Klassen der Kategorie a) das Chiralitätsprodukt χ nur dann null wird, wenn die Chiralität des Moleküls verschwindet, kann für Klassen der Kategorie b) das Chiralitätsprodukt χ (und die Chiralitätsbeobachtung) auch bei chiralem Molekül null werden.

Die Klassifizierung nach Homochiralitätsklassen wird nur von der Sequenz der Ligandenparameterwerte bestimmt, das heißt sie hängt nicht von der Skala ab, auf der die Ligandenqualität gemessen wird.

B) Eigene Arbeiten

I. Theoretischer Teil

6.1. Darstellung optisch aktiver Carbonsäuren

Die als Ausgangsverbindungen benötigten optisch aktiven Carbonsäuren wurden auf folgenden Wegen gewonnen:

- a) Racematspaltung
- b) Umwandlung anderer optisch aktiver Verbindungen ohne Angriff auf das Chiralitätszentrum
- c) Umwandlung optisch aktiver Verbindungen mit Angriff auf das Chiralitätszentrum nach bekannten Reaktionsmechanismen
- d) Asymmetrische Induktion

a) Racematspaltung:

Folgende optisch aktive Säuren wurden durch Racematspaltung hergestellt:

(R)- α -Isopropylphenylelessigsäure⁹¹⁾

(S)-2-Phenylpropionsäure⁹²⁾

(S)-2-Phenylbuttersäure⁹³⁾

b) Umwandlung optisch aktiver Verbindungen ohne Angriff auf das Chiralitätszentrum:

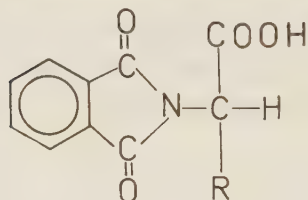
Um die Säuren in Säurechloride umwandeln zu können, wurden OH-Gruppen durch Methylierung, Tosylierung, Acetylierung oder Benzoylierung geschützt; die Aminogruppe wurde in

91) loc. cit. 23) S. 2802 .

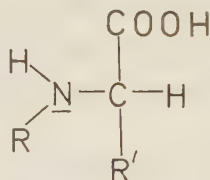
92) H. S. Raper, J. Chem. Soc. 123, 2557 (1923).

93) Ph. Gold-Aubert, Helv. Chim. Acta 41, 1514 (1958).

einem Fall durch Tosylierung sonst durch den Phthaloylrest geschützt. Die Phthaloylaminosäuren (31) bieten gegenüber Aminosäuren (32), die durch andere Schutzgruppen



(31)



(32)

(z. B. Tosylrest) geschützt sind, den Vorteil, daß das Stickstoffatom achiral bleibt, während in (32) am Stickstoffatom 4 verschiedene Liganden (R, H, freies Elektronenpaar und $\overset{\text{H}}{\text{R}}-\text{C}-\text{COOH}$) sitzen; das heißt in (32) haben wir kein Enantiomeres sondern zwei untrennbare Diastereomere, die sich sehr schnell ineinander umwandeln, weil das freie Elektronenpaar am Stickstoffatom schnell durchschwingen kann.

Folgende Säuren wurden dargestellt:

(S)-N-Phthaloylphenylalanin⁹⁴⁾

(S)-N-Phthaloylalanin⁹⁴⁾

(S)-N-Phthaloylvalin⁹⁵⁾

(S)-N-Phthaloylleucin⁹⁶⁾

94) E. Hoffmann und H. Schiff-Shenhav, J. Org. Chem.

27, 4687 (1962).

95) J. Schumann und R. A. Boissonnas, Helv. Chim. Acta

35, 2237 (1952).

96) C. R. Harington und R. C. G. Moggridge, J. Chem. Soc.

706 (1940).

Folgende Säuren wurden durch den Tosylrest geschützt:

(S)-N-Tosylglutaminsäure⁹⁶⁾

(S)-2-p-Toluolsulphonoxypropionsäure⁹⁷⁾

Bei folgenden Säuren wurden freie OH-Gruppen durch einen Acylrest oder Methylrest geschützt:

(R)-2-Acetoxypropionsäure⁹⁸⁾

(R)-2-Benzoyloxypropionsäure⁹⁹⁾

(2R:3R)Diacetoxyweinsäuremonomethylester¹⁰⁰⁾

(2R:3R)Diacetoxyweinsäuremonoisobutylester¹⁰⁰⁾

3- β -Acetoxy- Δ^5 - α -tiocholensäure¹⁰¹⁾

(S)-2-Methoxypropionsäure¹⁰²⁾

97) J. Kenyon, H. Phillips und H. G. Turley,

J. Chem. Soc. 127, 412 (1925).

98) M. Bean, J. Kenyon und H. Phillips, J. Chem.

Soc. 307 (1936).

99) B. Helferich und L. Kleiner, Chem. Ber. 57, 1618 (1924).

100) H. J. Lucas und W. Baumgarten, J. Amer. Chem.

Soc. 63, 1655 (1941).

101) C. Djerassi und J. Staunton, J. Amer. Chem. Soc.

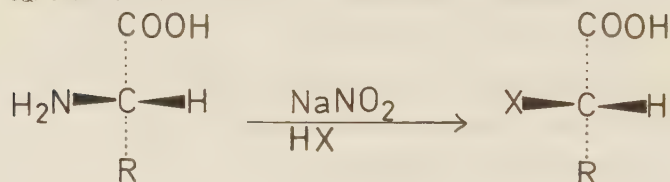
83, 741 (1961).

102) W. A. Cowdrey, E. D. Hughes und C. K. Ingold,

J. Chem. Soc. 1228 (1937).

c) Umwandlung optisch aktiver Verbindungen mit Angriff auf das Chiralitätszentrum nach bekannten Reaktionsmechanismen:

Nach der klassischen Methode von E. Fischer wurden optisch aktive Aminosäuren in optisch aktive 2-Halogen-carbonsäuren überführt:



Diese Reaktion verläuft unter Retention¹⁰³⁾. Folgende Säuren wurden dargestellt:

(S)-2-Chlor-3-phenylpropionsäure¹⁰⁴⁾

(S)-2-Brom-3-phenylpropionsäure¹⁰⁵⁾

(S)-2-Chlorpropionsäure¹⁰⁶⁾

(S)-2-Brompropionsäure¹⁰⁶⁾

(S)-2-Chlor-3-methylbuttersäure

(S)-2-Chlor-4-methylvaleriansäure¹⁰⁷⁾

103) G. Hilgetag, Organische-Chemische Experimentierkunst, 3. Auflage Johann Ambrosius Barth Verlag Leipzig 1964, 338.

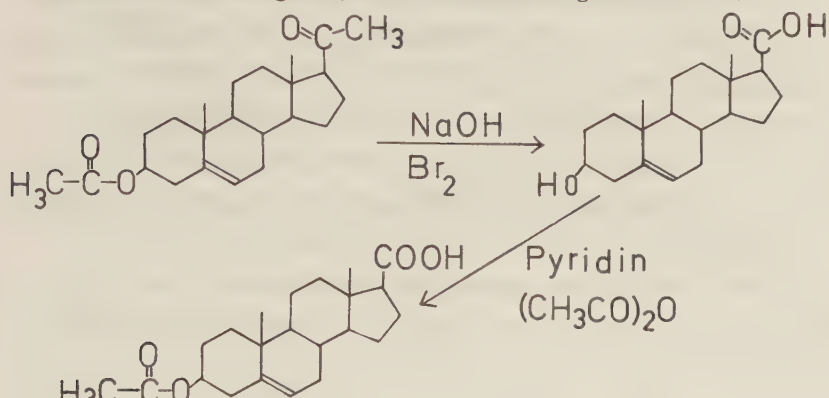
104) S. Kanao, J. pharm. Soc. Japan, 58, 256 (1938).

105) E. Fischer und W. Schoeller, Liebigs Ann. Chem. 357, 11 (1907).

106) S. C. J. Fu, S. M. Birnbaum und J. P. Greenstein, J. Am. Chem. Soc. 76, 6056 (1954).

107) E. Jochen, Z. F. Physiol. Chem. (Hoppe-Seyler) 31, 127 (1900).

Die 3 β -Acetoxy- Δ^5 -Ätiolcholsäure wurde durch Hypobromid-
oxydation von 5-Pregnen-3 β -ol-20-onacetat gewonnen¹⁰¹⁾;

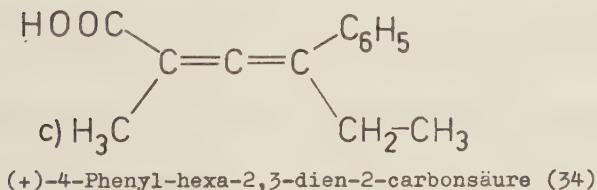
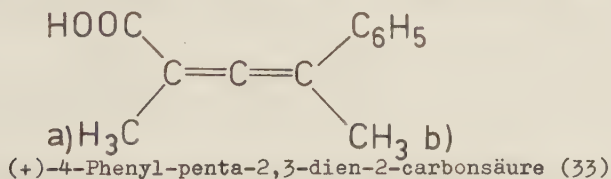


d) Asymmetrische Induktion:

Nach der von H. J. Bestmann⁷⁸⁾¹⁰⁸⁾, H. Hartung und I.

Tömösközi ausgearbeiteten Methode (S. 20) wurden

folgende optisch aktive Allencarbonsäuren hergestellt:



108) H. J. Bestmann und I. Tömösközi, Tetrahedron

24, 3299 (1968).

Es stellt sich die Frage, wie die beiden Methylgruppen a) und b) der (+)-4-Phenyl-penta-2,3-dien-2-carbonsäure (33) (S. 29) den beiden Methylsingulets bei $7,88\tau$ und $8,09\tau$ im NMR-Spektrum (Abb. 1) zuzuordnen sind. Die Antwort findet man durch Vergleich mit dem NMR-Spektrum (Abb. 2) von (+)-4-Phenyl-hexa-2,3-dien-2-carbonsäure (34). Da die Methylgruppe c) in (34) (S. 29) im NMR (Abb. 2) bei $8,06\tau$ ein Singulett ergibt, muß das Singulett bei $8,09\tau$ in Abb. 1 der Methylgruppe a) und das Singulett bei $7,88\tau$ in Abb. 1 der Methylgruppe b) (S. 29) zugeordnet werden.

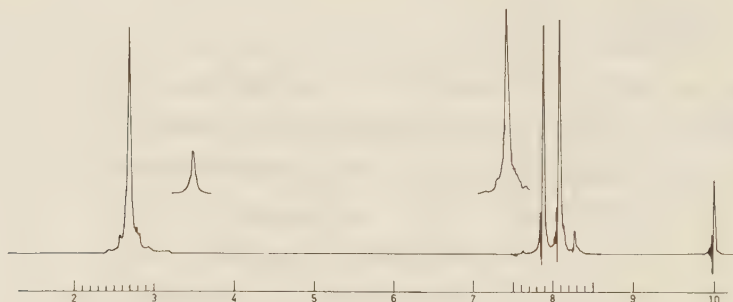


Abb. 1 NMR von (+)-4-Phenyl-penta-2,3-dien-2-carbonsäure (33)

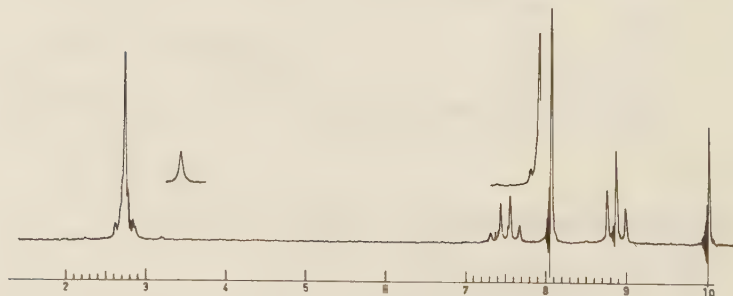


Abb. 2 NMR von (+)-4-Phenyl-hexa-2,3-dien-2-carbonsäure (34)

Die ORD-Kurve von (33)(Abb. 3) zeigt von 600 - 300 nm eine „schlichte Kurve“¹⁰⁹⁾, die mit abnehmender Wellenlänge monoton ansteigt (rechter Kurvenast; Ordinate der rechten Seite). Unterhalb von 300 nm muß wegen zu starker UV-Absorption die Konzentration etwa um den Faktor 100 vermindert werden (linker Teil der Kurve, linke Ordinate). Bei 235 nm ist ein positiver Cottoneneffekt zu beobachten.

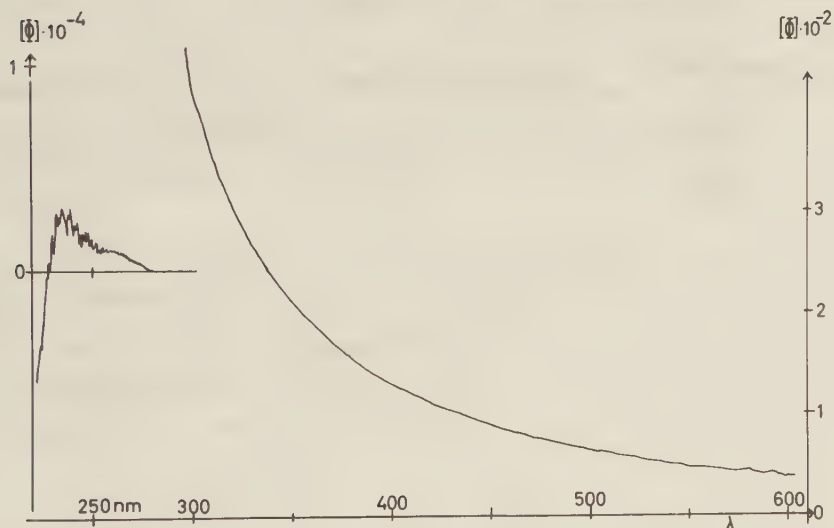


Abb. 3 ORD-Kurve von (+)-4-Phenyl-penta-2,3-dien-2-carbonsäure(33)

$[\Phi]$ = molares Drehvermögen

$[\Phi] = \frac{[\alpha] \cdot \text{Molekulargewicht}}{100}$

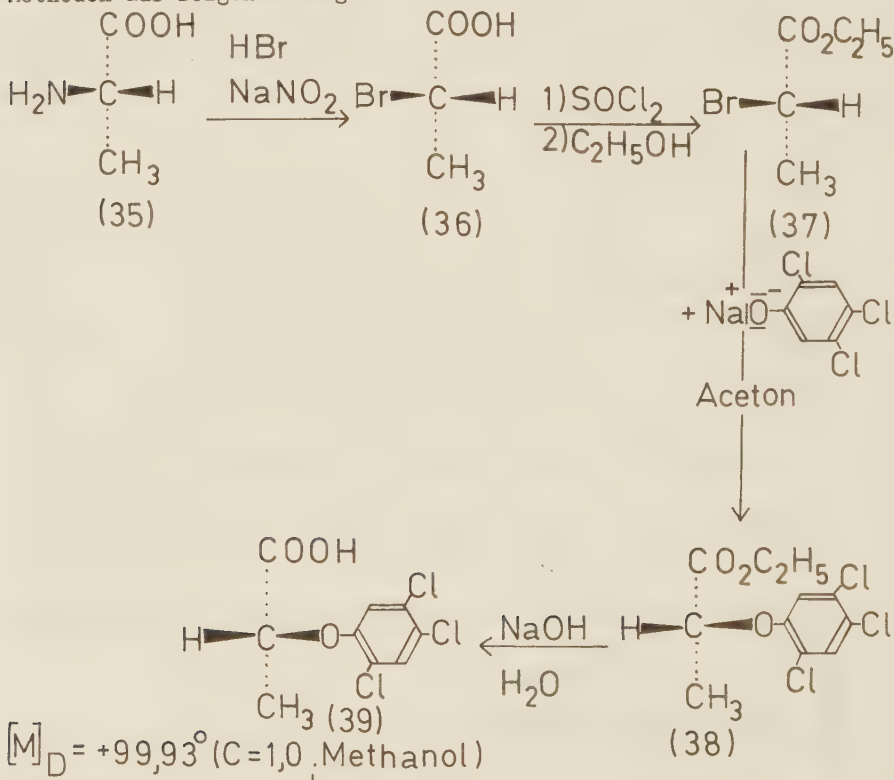
$[\alpha]$ = spezifische Drehung

λ = Wellenlänge

109) loc. cit. 1) S. 490 .

6.1.1. Neue enantioselective Synthese eines Pflanzenwuchsstoffes

Da (+)-2-(2.4.5. Trichlorphenoxy)propionsäure (39) als Pflanzenwuchsstoff⁴⁾ von Bedeutung ist und bis jetzt nur durch Racematspaltung gewonnen wurde¹¹⁰⁾¹¹¹⁾, war es reizvoll nach einem enantioselectiven Syntheseweg zu suchen. Die neue enantioselective Synthese gelingt nach klassischen Methoden auf folgendem Weg:



110) B. Sjöberg, Arkiv Kemi 15, 468 (1960).

111) M. S. Smith, R. L. Wain und F. Wightman, Ann.

Appl. Biol. 39, 295 (1952).

Die Umwandlung von (S)-Alanin(35) in (S)-2-Brompropionsäure (36) erfolgt unter Retention¹⁰³⁾. Bei der Überführung von (36) in das Säurechlorid und Umwandlung des letzteren in den (S)-2-Brompropionsäureäthylester (37) wird das Chiralitätszentrum ebensowenig angegriffen, wie bei der Verseifung des Esters (38) zur Säure (39). Die absolute Konfiguration von (+)-(R)-2-(2.4.5.Trichlorphenoxy)propionsäure ist bekannt¹¹²⁾¹¹³⁾. Daraus folgt, daß der Reaktionsschritt (37)→(38) unter teilweiser Inversion abläuft. Die optische Reinheit des Rohproduktes von (39) beträgt 43 %. Daraus muß gefolgert werden, daß kein einheitlicher S_N2-Mechanismus vorliegt, da bei einem reinen S_N2-Mechanismus vollständige Inversion (ohne teilweise Racemisierung) auftritt.

Beim Umkristallisieren von (39) aus Aceton-Wasser reichert sich der optisch aktive Anteil im Filtrat an; aus dem Filtrat lassen sich farblose Nadeln von (39) mit dem molaren Drehvermögen $[M]_{589} = + 99,93^{\circ}$ (C = 1,0; Methanol) gewinnen, was einer optischen Reinheit von 90 % entspricht.

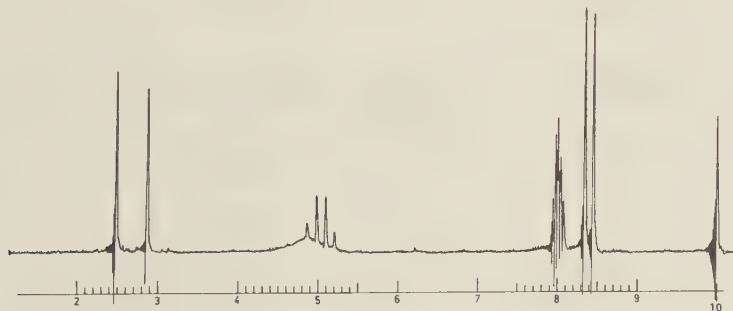


Abb. 4 NMR von (+)-2-(2.4.5.Trichlorphenoxy)propionsäure (39) in (CD₃)₂CO

112) A. Fredga und T. Raźnikiewicz, Arkiv Kemi 14, 11 (1959).

113) M. Matell, Arkiv Kemi 5, 341 (1953).

6.2. Optisch aktive Säurechloride

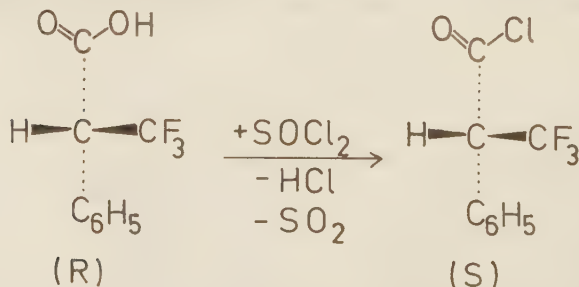
6.2.1. Darstellung

Die Säurechloride wurden aus den optisch aktiven Säuren nach bekannten Methoden mit folgenden z. T. anorganischen Säurechloriden hergestellt:

- Thionylchlorid
- Oxalylchlorid
- Phosphorpentachlorid

Thionylchlorid hat gegenüber Oxalylchlorid den Vorteil, daß es schneller reagiert; in den Fällen, in denen als Nebenprodukt das Säureanhydrid neben dem Säurechlorid entsteht, verwendet man statt Thionylchlorid besser Phosphorpentachlorid.

Bei der Umwandlung der Säure in das Säurechlorid wird das Chiralitätszentrum nicht angegriffen¹¹⁴⁾ d. h. die Konfiguration bleibt erhalten. Die Nomenklatur nach Cahn-Ingold-Prelog kann sich dabei aber ändern, wie folgendes Beispiel zeigt:



114) Autorenkollektiv, Organikum, 4. Auflage, Deutscher Verlag der Wissenschaften Berlin 1964, 387 .

Folgende optisch aktive Säurechloride wurden dargestellt:

- (S)-N-Phthaloylphenylalanylchlorid¹¹⁵⁾
- (-)-Camphersäuredichlorid¹¹⁶⁾
- (S)-N-Phthaloylvalylchlorid¹¹⁷⁾
- (S)-N-Phthaloylalanylchlorid¹¹⁸⁾
- (2R:3R)-Diacetoxyweinsäuremethylesterchlorid¹¹⁹⁾
- (2R:3R)-Diacetoxyweinsäureisobutylesterchlorid¹⁰⁰⁾
- (-)-3 β -Acetoxy- Δ^5 -ätiocholensäurechlorid¹²⁰⁾
- (S)-2-Phenylbuttersäurechlorid⁹³⁾
- (R)- α -Isopropylphenylacetylchlorid¹²¹⁾
- (S)-2-Brom-3-phenylpropionylchlorid¹⁰⁵⁾
- (S)-2-Chlor-3-phenylpropionylchlorid
- (S)-2-Chlor-3-methylbuttersäurechlorid¹²²⁾

115) J. C. Sheehan, D. W. Chapman und R. W. Roth,
J. Am. Chem. Soc. 74, 3822 (1952).

116) H. Rupe und C. Zickendraht, Helv. Chim. Acta
29, 1533 (1946).

117) K. Balenovic und D. Duornik, J. Chem. Soc. 2976 (1954).

118) K. Balenovic, D. Cerar und Z. Fuks, J. Chem. Soc.
3316 (1952).

119) F. Weygand und R. Schmiechen, Chem. Ber. 92, 538 (1959).

120) R. B. Woodward und T. J. Katz, Tetrahedron 5, 70 (1959).

121) D. J. Cram, H. Leroy Nyquist und F. A. A. Elhafez,
J. Am. Chem. Soc. 79, 2876 (1957).

122) W. G. Galetto und W. Gaffield, J. Chem. Soc.
2438 (1969).

- (S)-2-Chlorpropionylchlorid¹⁰⁶⁾
(S)-2-Chlor-4-methylvaleriansäurechlorid¹²³⁾
(1S:2R)-cis-1-Methyl-2-phenylcyclopropan-carbonsäurechlorid
(S)-N-Tosylpyroglutamylchlorid¹²⁴⁾
(S)-N-Phthaloylleucylchlorid¹²⁵⁾
(R)-Benzoyloxypropionylchlorid⁹⁹⁾¹²⁶⁾
(S)-2-Brompropionylchlorid¹²⁷⁾
(R)-2-Acetoxypropionylchlorid⁹⁸⁾
(S)-2-Phenylpropionylchlorid¹²⁸⁾
(3R)-Kohlensäurementhylesterchlorid¹²⁹⁾
[(1R)-Menthyloxy]-acetylchlorid¹³⁰⁾
(S)- α -Trifluormethylphenylacetylchlorid²³⁾
-

123) S. Kodama C. A. 1317 (1920).

124) J. M. Swan und V. Du Vigneaud, J. Am. Chem. Soc.
76, 3110 (1954).

125) W. Grossmann und E. Schulte-Vebbing, Chem. Ber.
83, 244 (1950).

126) K. Freudenberg und L. Markert, Chem. Ber. 60, 2457 (1927).

127) E. Fischer und O. Warburg, Liebigs Ann. Chem.
340, 171 (1905).

128) S. P. Bakshi und E. E. Turner, J. Chem. Soc. 171 (1961).

129) A. Einhorn und L. Rothlauf, Liebigs Ann. Chem.
382, 263 (1911).

130) M. T. Leffler und A. E. Calkings, Org. Synth. Coll.
Vol. III, 547 (1955).

6.2.2. Bestimmung der absoluten Konfiguration von Säurechloriden durch optische Rotationsdispersion (ORD) und Circulardichroismus (CD)

Beim $n-\pi^*$ Übergang der Carbonylgruppe geht ein Elektron des Sauerstoffs aus dem nichtbindenden Zustand in den antibindenden Zustand der Kohlenstoff-Sauerstoff-Doppelbindung über. Bei Säurechloriden wird durch den induktiven Effekt des Chloratoms der Übergang erleichtert, d. h. der Übergang tritt bei niedriger Energie oder höheren Wellenlängen auf. Während also bei Carbonsäuren ein Cottoneseffekt erst bei 220 nm meßbar ist, können bei Säurechloriden im leichter meßbaren Bereich bei etwa 270 nm Cottoneseffekte gemessen werden.

a) $-\alpha$ -Alkylphenylacetylchloride

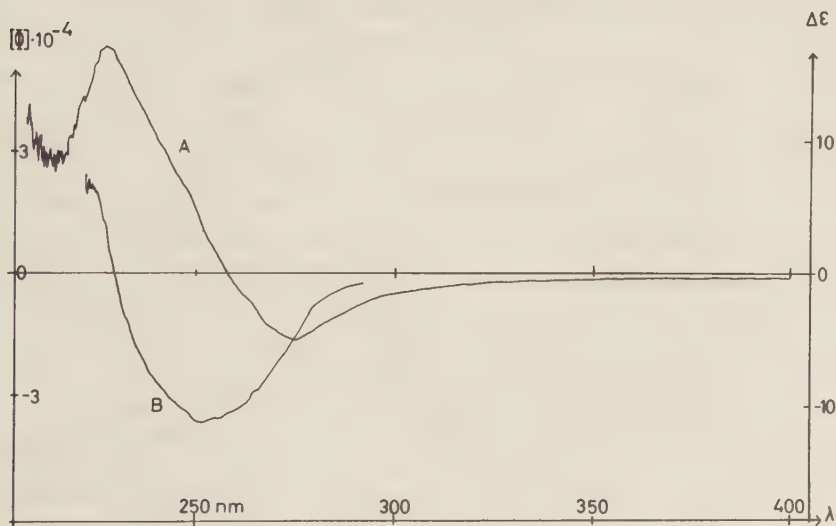


Abb. 5 (-)-(R)- α -Isopropylphenylacetylchlorid (40)

A = ORD B = CD

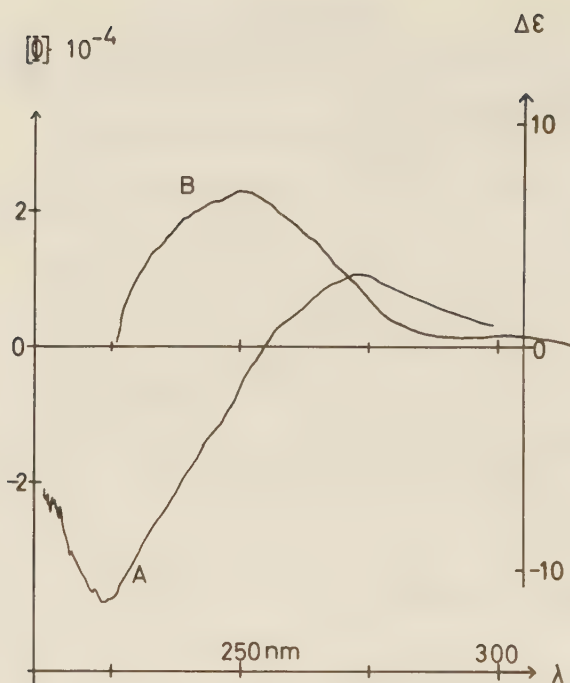


Abb. 6
(S)-2-Phenyl-
propionylchlorid
(41)

A = ORD

B = CD

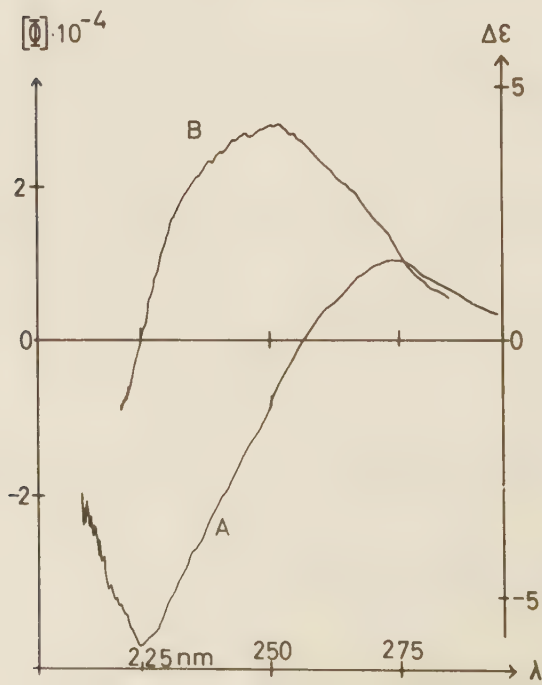
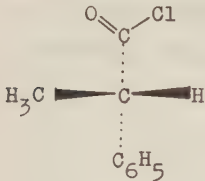
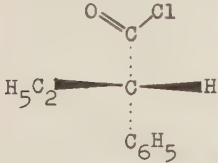
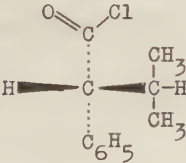


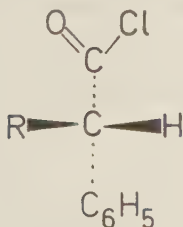
Abb. 7
(+)-(S)-2-Phenyl-
buttersäurechlorid
(42)

A = ORD

B = CD

	ORD	CD
 (S)-2-Phenylpropionylchlorid (41)	positiver starker Cottoneffekt 274 nm Gipfel 224 nm Tal	positiver starker Cottoneffekt bei 250 nm (Abb. 6)
 (S)-2-Phenylbuttersäurechlorid (42)	positiver starker Cottoneffekt 274 nm Gipfel 225 nm Tal	positiver starker Cottoneffekt bei 251 nm (Abb. 7)
 (R)-α-Isopropylphenylacetylchlorid (40)	negativer starker Cottoneffekt 275 nm Tal 228 nm Gipfel	negativer starker Cottoneffekt bei 251 nm (Abb. 5)

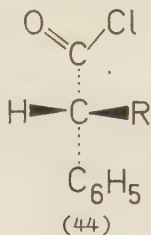
Aus den obigen ORD- und CD-Kurven und der Tabelle folgt die noch nicht bekannte empirische Regel, daß Säurechloride des Typs (43) (R = Alkyl) in ihrer CD-Kurve einen starken



(43)

positiven Cottoneffekt bei 251 nm und in der ORD-Kurve einen entsprechenden starken positiven Cottoneffekt mit Gipfel bei 274 nm und Tal bei 225 nm haben.

Die Spiegelbildenantiomere Säurechloride (44) zeigen die an der Basislinie gespiegelten CD- und ORD-Kurven von (43) mit negativem Cottoneseffekt bei 251 nm in der CD-Kurve und entsprechendem negativen Cottoneseffekt in der ORD-Kurve mit Tal bei 275 nm und einem Gipfel bei 228 nm.



Somit kann mit Hilfe von ORD- oder CD-Kurven die absolute Konfiguration einer Verbindung des Typs (43) oder (44) bestimmt werden.

b) Optisch aktive Säurechloride, die CF_3 und C_6H_5 enthalten

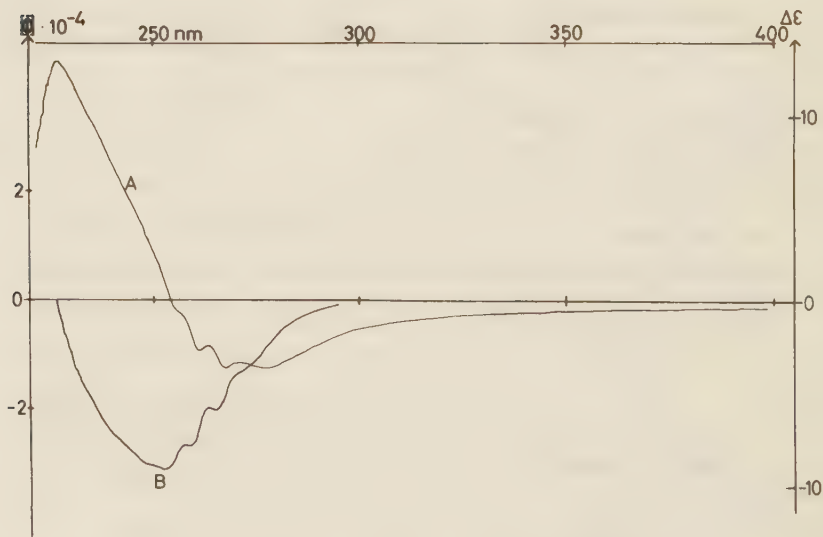


Abb. 8 (S)- α -Trifluormethylphenylacetylchlorid (45)

A = ORD

B = CD

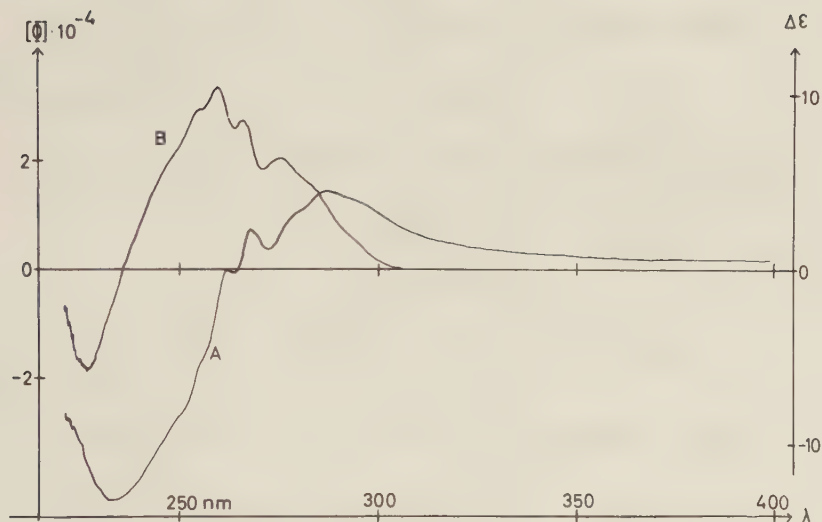
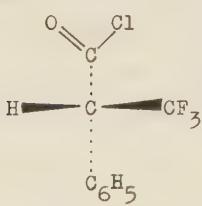
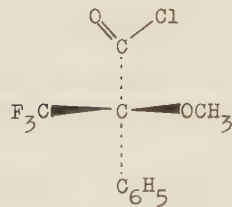


Abb. 9 α -Trifluor- α -Methoxyphenylacetylchlorid (46)

A = ORD B = CD

Offensichtlich gilt die Regel (S. 39) auch, wenn der Alkylrest durch den Trifluormethylrest ersetzt wird oder (mit einer bathochromen Verschiebung von rund 10 nm) wenn das Wasserstoffatom durch die Methoxygruppe ersetzt wird.

	ORD	CD
 (S)-α-Trifluormethyl-phenylacetylchlorid (45)	starker negativer Cottoneffekt Gipfel 227 nm Tal 275 nm Feinstruktur: schwächere negative Cottoneffekte mit Tal bei 267,5 261, 256 nm	starker negativer Cottoneffekt 253 nm Feinstruktur: schwächere negative Cottoneffekte bei 275, 265, 259 nm
 (S)-α-Trifluor-α-methoxyphenylacetylchlorid (46)	starker positiver Cottoneffekt Gipfel 287 nm Tal 233 nm Schultern bei 296, 277 nm; schwächere positive Cottoneffekte bei 268, 262 nm	starker positiver Cottoneffekt 259 nm Feinstruktur: schwächere positive Cottoneffekte bei 275, 266, 254 nm

c) 2-Chlor-2-Alkylacetylchloride

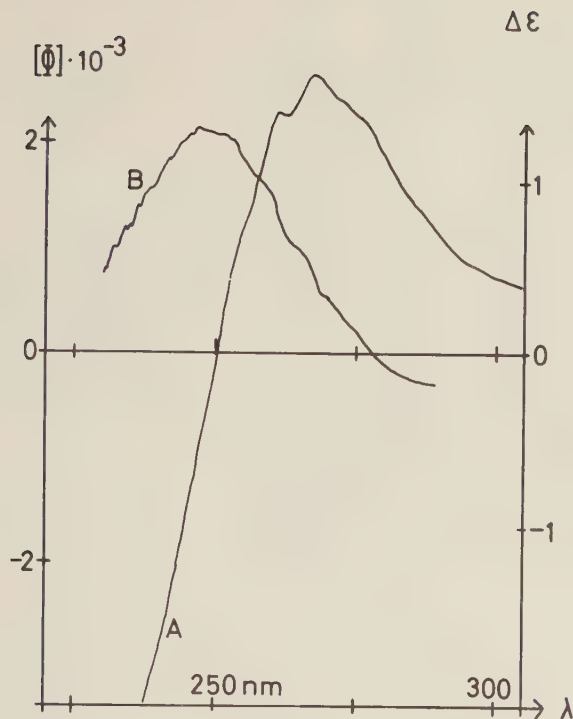


Abb. 10

(S)-2-Chlor-3-phenylpropionyl-chlorid (47)

A = ORD B = CD

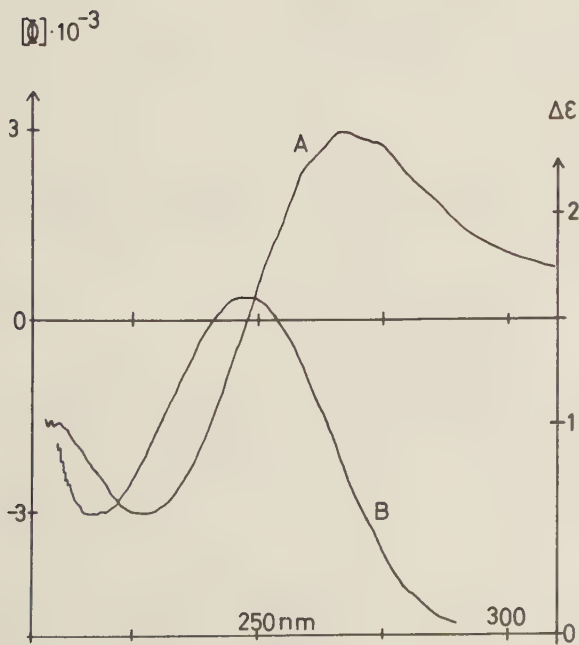


Abb. 11

(S)-2-Chlor-3-methylbuttersäure-chlorid (48)

A = ORD B = CD

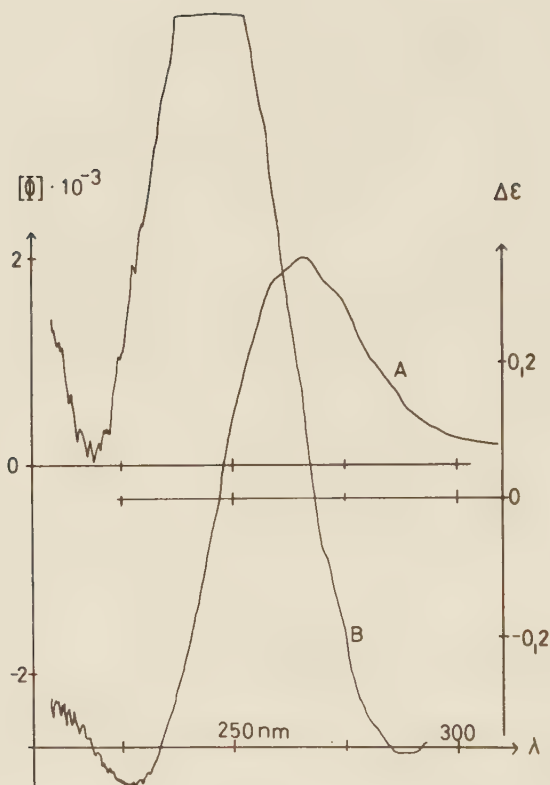


Abb. 12

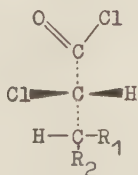
(S)-2-Chlor-4-Methyl-
valeriansäurechlorid
(49)

A = ORD B = CD

	ORD	CD
<chem>CC(C)CC(Cl)C(=O)Cl</chem> (S)-2-Chlor-4-methyl- valeriansäurechlorid (49)	positiver starker Cottoneffekt	positiver starker Cottoneffekt 245 nm
	Gipfel 266 nm	
	Tal 226 nm	
	Schultern bei 284, 274, 259 nm	
		Abb. 12

	ORD	CD
$ \begin{array}{c} \text{O} \quad \text{Cl} \\ \parallel \quad / \\ \text{C} \\ \vdots \\ \text{Cl} \text{---} \text{C} \text{---} \text{H} \\ \vdots \\ \text{OH}_2 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array} $ (S)-2-Chlor-3-phenyl-propionylchlorid (47)	positiver starker Cottoneffekt Gipfel 268 nm Tal 230 nm Schultern bei 276, 261 nm	positiver starker Cottoneffekt 247 nm Abb. 10
$ \begin{array}{c} \text{O} \quad \text{Cl} \\ \parallel \quad / \\ \text{C} \\ \vdots \\ \text{Cl} \text{---} \text{C} \text{---} \text{H} \\ \vdots \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{H} \end{array} $ (S)-2-Chlor-3-methyl-buttersäurechlorid (48)	positiver starker Cottoneffekt Gipfel 267 nm Tal 227 nm Schultern bei 285, 274, 259 nm	positiver starker Cottoneffekt 247 nm Abb. 11

Aus den ORD- und CD-Kurven von (47) - (49) und der obigen Tabelle geht hervor, daß Säurechloride des Typs (50) analoge ORD- und CD-Spektren zeigen.



(50)

Dabei muß R_1 oder R_2 ein Alkylrest sein (47)(49), d. h. R_1 und R_2 dürfen nicht beide ein Wasserstoffatom sein (51). Aber beide Reste R_1 und R_2 können auch Alkylreste darstellen (48).

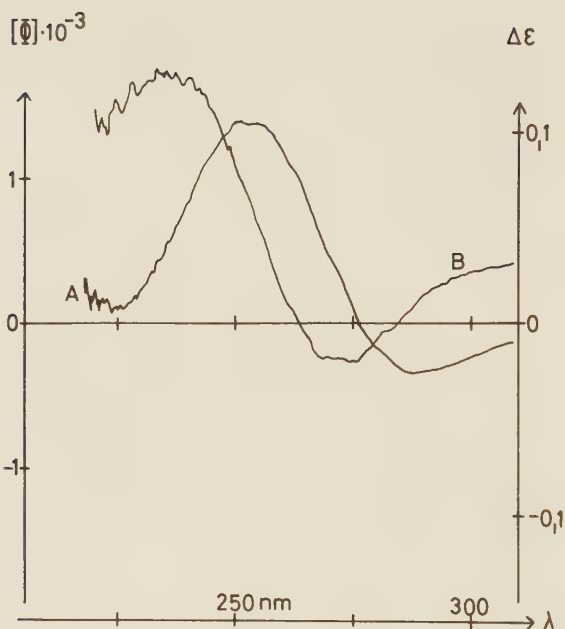


Abb. 13
(S)-2-Chlorpropionylchlorid
(51)

A = ORD

B = CD

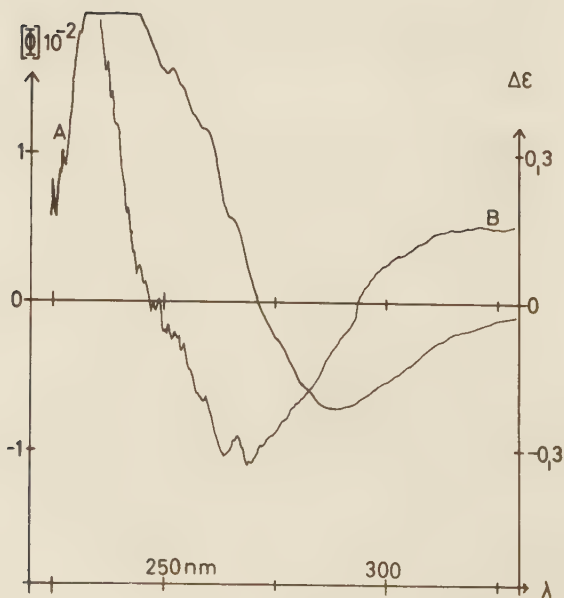


Abb. 14
(S)-2-Brom-3-phenylpropionylchlorid (52)

A = ORD

B = CD

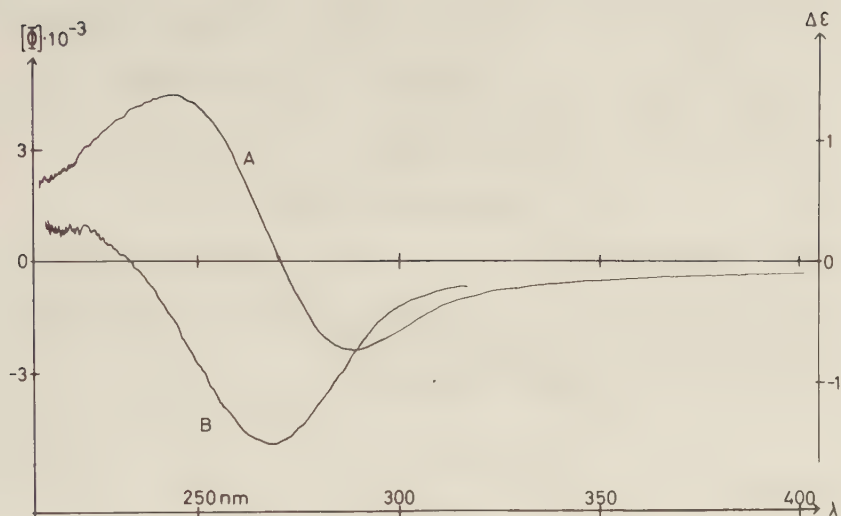


Abb. 15 (S)-2-Brompropionylchlorid (53) A = ORD B = CD

	ORD	CD
<chem>CC(Br)C(=O)Cl</chem>	negativer starker Cottoneffekt Tal 288 nm Gipfel 245 nm weiteres Tal 209 nm	negativer starker Cottoneffekt 268 nm
(S)-2-Brompropionylchlorid (53)	Abb. 15	
<chem>c1ccccc1CC(Br)C(=O)Cl</chem>	negativer starker Cottoneffekt Tal 288 nm Gipfel 239 nm	negativer starker Cottoneffekt 269 nm
(S)-2-Brom-3-Phenyl- propionylchlorid (52)	Abb. 14	

	ORD	CD
$ \begin{array}{c} \text{O} \quad \text{Cl} \\ \parallel \quad \diagup \\ \text{C} \\ \vdots \\ \text{Cl} \text{---} \text{C} \text{---} \text{H} \\ \vdots \\ \text{CH}_3 \end{array} $	negativer starker Cottoneffekt Tal 287 nm Gipfel 253 nm weiteres Tal 225 nm	negativer starker Cottoneffekt 275 nm
(S)-2-Chlorpropionyl- chlorid (51)		Abb. 13

d) (S)-N-Phthaloylaminosäurechloride

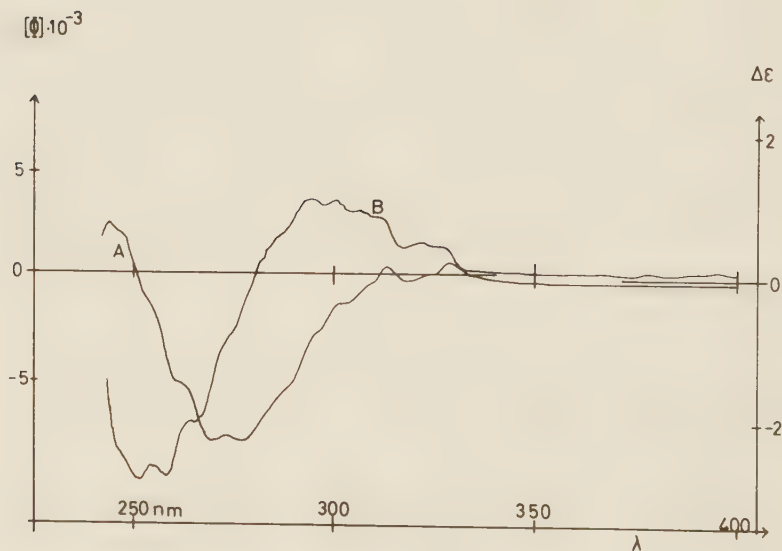


Abb. 16 (S)-N-Phthaloylleucylchlorid (54) A = ORD B = CD

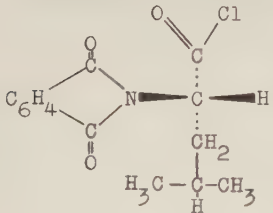
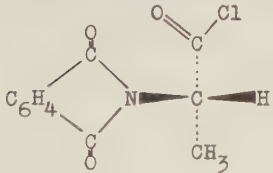
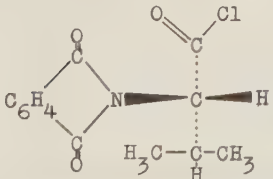
	ORD	CD
 (S)-N-Phthaloylleucyl-chlorid (54)	negativer starker Cottoneffekt Tal 270 nm schwächere positive Cottoneffekte 329, 313 nm	negativer starker Cottoneffekt 251 nm ausgeprägte Fein- struktur
 (S)-N-Phthaloylalanyl-chlorid (55)	negativer starker Cottoneffekt Tal 270 nm schwächere positive Cottoneffekte 328, 313 nm	
 (S)-N-Phthaloylvalyl-chlorid (56)	negativer starker Cottoneffekt Tal 272 nm schwächere positive Cottoneffekte 330, 316 nm	

Abb. 16

Aus der Tabelle wird die Ähnlichkeit der ORD-Kurven von (S)-N-Phthaloylaminosäurechloriden deutlich.

e) (R)-2-Acetoxypropionylchlorid (57)

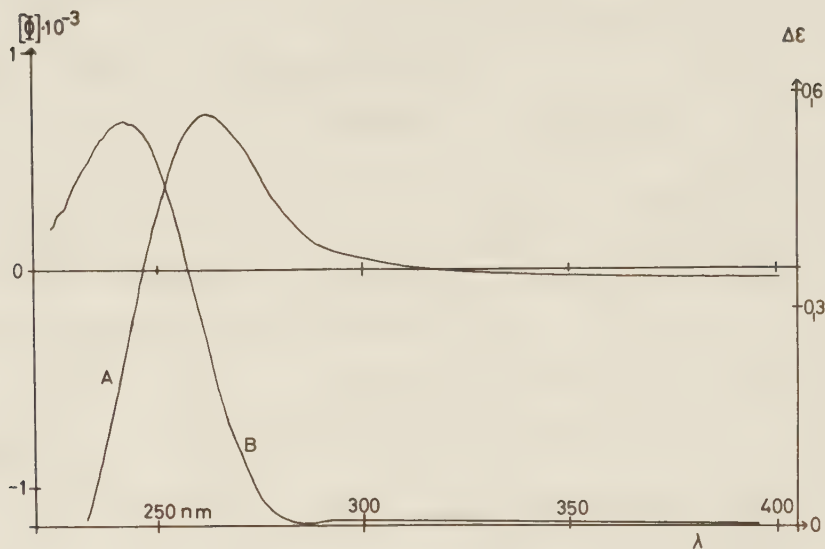
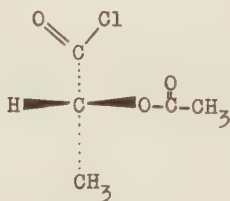


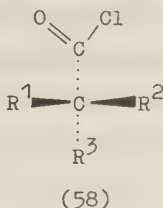
Abb. 17 (R)-2-Acetoxypropionylchlorid (57) A = ORD B = CD

Die ORD-Kurve von (57) (Abb. 17) zeigt einen starken positiven Cottoneneffekt mit Gipfel bei 262 nm, dem in der CD-Kurve ein starker positiver Cottoneneffekt bei 242 nm entspricht.



(57)

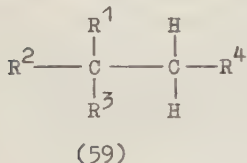
Zusammenfassend ergeben die ORD- und CD-Kurven optisch aktiver Carbonsäurechloride (58) folgendes Bild.



Die Carbonsäurechloride (58) sind im Gegensatz zu cyclischen Ketonen in ihrer konformativen Beweglichkeit nicht beschränkt. Hält man aber 3 Reste (R^1 , R^2 und COCl) in (58) konstant und variiert nur einen Rest (R^3)(innerhalb bestimmter Grenzen^{a)}), so findet man sehr ähnliche ORD- und CD-Kurven für Verbindungen gleicher Konfiguration. Somit eignen sich ORD- und CD-Kurven zur Bestimmung der absoluten Konfiguration von optisch aktiven Carbonsäurechloriden.

6.2.3. Diastereotopie

Eine Verbindung (59), die benachbart zum Chiralitätszentrum^{b)} eine Methylengruppe enthält, gibt im allgemeinen für die



beiden diastereotopen Protonen der Methylengruppe zwei getrennte und voneinander verschiedene NMR-Signale¹³¹⁾

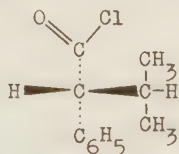
a) Die (S)-2-Chlorcarbonsäurechloride zeigen, daß ein Wechsel von einer sekundären oder tertiären Alkylgruppe R^3 zur primären Methylgruppe R^3 die ORD und CD-Kurve stark ändert.

b) hinreichende aber nicht notwendige Bedingung
131) loc. cit 6) S. 87 .

Die Diastereotopie von Methylgruppen einer Isopropylgruppe, die einem Chiralitätszentrum benachbart liegt, ist im Kernresonanzspektrum noch leichter zu beobachten. Das NMR-Spektrum von α -Isopropylphenylacetylchlorid (60) (Abb. 18) zeigt z. B. für die beiden Methylgruppen z w e i Dubletts bei 8,85 - 8,95 τ und 9,25 - 9,35 τ :

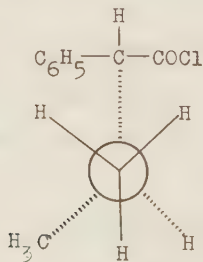


Abb. 18 H^1 -NMR-Spektrum von (R)- α -Isopropylphenylacetylchlorid(60)

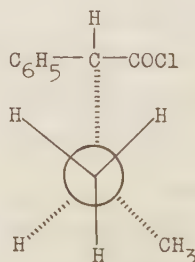


(60)

Man sieht die Verschiedenheit der beiden Methylgruppen, wenn man in der Newmanprojektion folgende Betrachtungsweise anstellt:



(60 A)



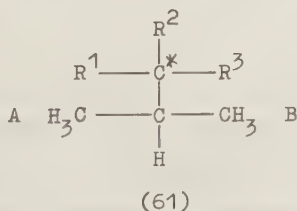
(60 B)

In (60 A) sind die drei hinter der Zeichenebene liegenden Reste des 3-C-Atoms nach der Cahn-Ingold-Prelog'schen Sequenz in (S)-Richtung geordnet, während sie in (60 B) die (R)-Richtung zeigen. Es ist zu prüfen, ob diese Betrachtungsweise auch für andere Verbindungen mit diastereotopen Gruppen gilt und damit eine Nomenklatur für diastereotope Gruppen erlaubt.

Die folgende Tabelle zeigt die chemische Verschiebung zwischen den Methylgruppen der Isopropylgruppe optisch aktiver Säurechloride:

$ \begin{array}{c} \text{COCl} \\ \\ \text{R} - \text{C} - \text{H} \\ \\ \text{B} \text{H}_3\text{C} - \text{C} - \text{CH}_3\text{A} \\ \\ \text{H} \\ \text{R} = \end{array} $	Chemische Verschiebung zwischen $\text{CH}_3(\text{A})$ und $\text{CH}_3(\text{B})$ in $\Delta \tau$
C_6H_5	0,41
Cl	0,07
N-Phthaloyl	0,25

Möglicherweise läßt sich das Stereochemische Strukturmodell⁸⁴⁾ zur Vorausberechnung der chemischen Verschiebung zwischen diastereotopen Methylgruppen verwenden. Die Verschiedenheit der diastereotopen Methylgruppen A und B in (61) beruht auf der Chiralität des benachbarten Kohlenstoffatoms C^* .



Im NMR-Spektrum kann man als Chiralitätsbeobachtung die

Differenz $\Delta\tau$ der Chemischen Verschiebung von CH_3 A und CH_3 B messen. Die Formel

$$\chi = (r_1 - r_2)(r_2 - r_3)(r_3 - r_1)$$

χ = Chiralitätsprodukt

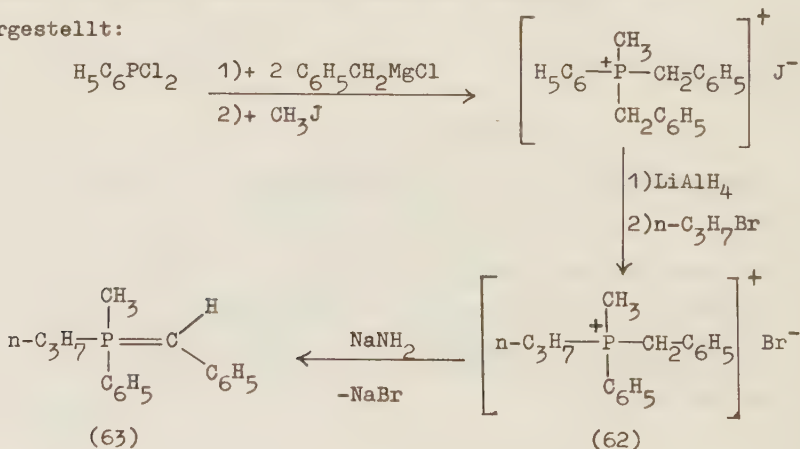
r_i = Ligandenparameter

läßt sich anwenden, um aus den NMR-Meßwerten für die Ligandenparameter r_i bestimmte Werte auszurechnen. Durch Permutation von R_i läßt sich für weitere Moleküle die Differenz $\Delta\tau$ der chemischen Verschiebung von CH_3 A und CH_3 B vorausberechnen und durch NMR-Messung überprüfen.

7. Darstellung von Benzylidenmethylphenyl-n-propylphosphoran

Racemisches Benzyl-methyl-phenyl-n-propylphosphoniumbromid (62) wurde nach einer bekannten Methode¹³²⁾¹³³⁾

hergestellt:



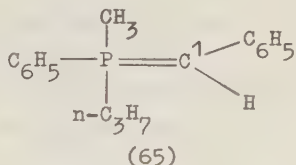
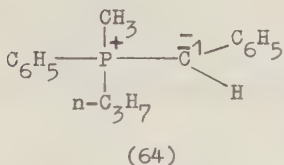
132) W. J. Bailey, S. A. Buckley und F. Marktscheffel,
J. Org. Chem. 25, 1996 (1960).

133) Dissertation H. J. Lienert, Erlangen-Nürnberg 1969.

Mit Natriumamid⁷⁵⁾ in flüssigem Ammoniak erhält man aus dem Phosphoniumbromid (62) das racemische Benzyliden-methylphenyl-n-propylphosphoran (63).

7.1. Stereochemie der Ylid-Ylenstruktur

Die Phosphorane lassen sich durch zwei mesomere Formen, einer polaren Ylidform (64) und einer Ylenform (65) beschreiben:



Die Doppelbindung der Ylenform (65) kommt durch eine Überlappung des mit einem Elektronenpaar besetzten p-Orbitals am sp^2 hybridisierten C_1 -Atom mit dem leeren $3d$ -Orbital des positiv geladenen Phosphoratoms zustande:



Es liegt also eine $d\pi-p\pi$ -Doppelbindung vor. Während IR-spektroskopische Daten¹³⁴⁾ mehr für die Ylidform (64) sprechen, folgt aus Röntgenstrukturuntersuchungen¹³⁵⁾, daß die Ylenform (65) bevorzugt vorliegt¹³⁶⁾.

134) W. Lüttke und K. Wilhelm, Angew. Chem. 77, 867 (1965).

135) J. C. J. Bart, Angew. Chem. 80, 697 (1968).

136) R. Hoffmann, D. B. Boyd und S. Z. Goldberg, J. Amer. Chem. Soc. 92, 3929 (1970).

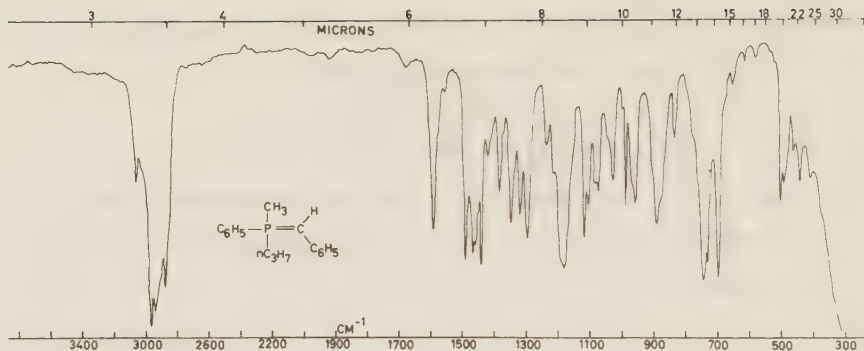
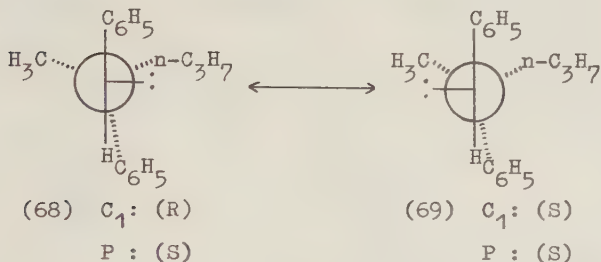
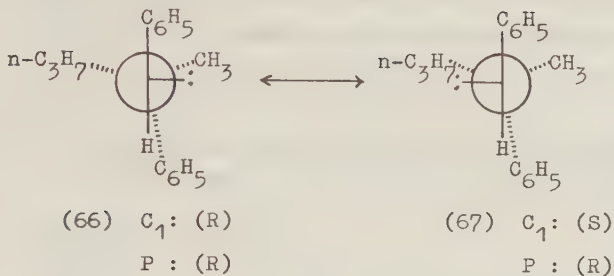


Abb. 19 IR-Spektrum von Benzyliden-methyl-phenyl-n-propylphosphoran (63) in Nujol

An dieser Stelle möchte ich auf einen grundsätzlichen Unterschied zwischen Yliden mit achiralem Phosphoratom und Yliden mit chiralem Phosphoratom aufmerksam machen. In der Ylenform (65) gibt es nur ein Chiralitätszentrum: das Phosphoratom. Somit liegen im Racemat von (65) zwei Enantiomere vor. In der Ylidform (64) ist neben dem chiralen Phosphoratom noch ein zweites Chiralitätszentrum vorhanden: das C_1 -Atom, wenn man das freie Elektronenpaar als 4. Liganden eines verzerrten Tetraeders (die Atomlagen sind in mesomeren Formen definitionsgemäß identisch) betrachtet. Da das Elektronenpaar aber sehr schnell durchschwingen kann, sollten in der Ylidform (64) 2 Paare von Diastereomeren vorliegen, die sich sehr schnell ineinander umwandeln und daher nicht trennbar sind. Man kann dies in der Newmanprojektion folgendermaßen formulieren, wenn man in Richtung der C_1 -P-Achse schaut und die Konfiguration nach den Sequenzregeln von R. S. Cahn, C. K. Ingold und

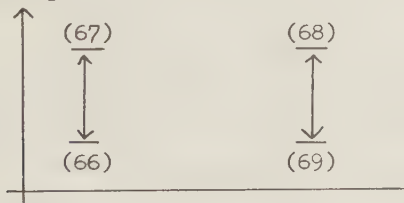
V. Prelog¹³⁷⁾ beschreibt:



Während Enantiomere die gleiche freie Enthalpie aufweisen, unterscheiden sich Diastereomere in ihrer freien Enthalpie¹³⁸⁾.

Im folgenden Energiediagramm sind die diastereomeren Formen (66) bis (69) schematisch formuliert:

freie Enthalpie

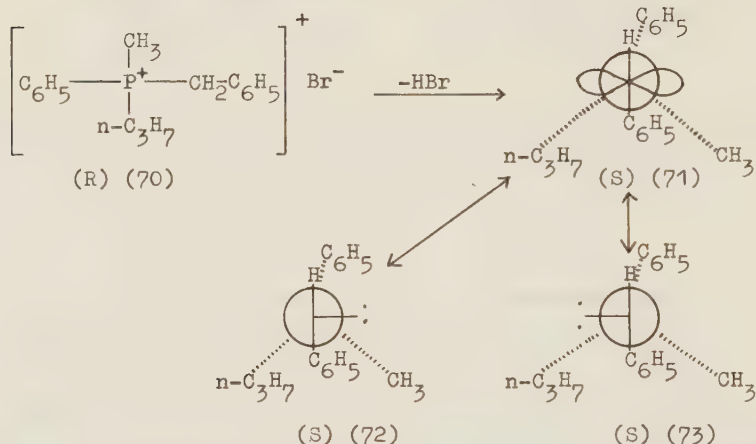


137) R. S. Cahn, C. K. Ingold und V. Prelog, Angew. Chem. 78, 413 (1966).

138) loc. cit. 1) S. 25.

Die Diastereomere sollten sich in ihrer freien Energie, ihren spektralen Eigenschaften und ihrer Reaktivität auch achiralen Molekülen gegenüber unterscheiden.

7.2. Ylidarstellung; Konfigurationsbezeichnung nach den Sequenzregeln¹³⁷⁾



Stellt man aus dem (R)-Benzyl-methyl-phenyl-n-propylphosphoniumbromid (70) das Ylen (71) her, so hat dieses (S)-Konfiguration^{a)}. Diese chemische Umwandlung findet ohne Angriff auf das chirale P-Atom statt. Die verschiedenen mesomeren Formen des entstandenen (S)-Methyl-phenyl-n-propyl-benzylidenphosphorans (71) (72) (73) haben in der Ylenform (71) als auch in den Ylidformen (72) und (73) ein Phosphoratom mit (S)-Konfiguration.

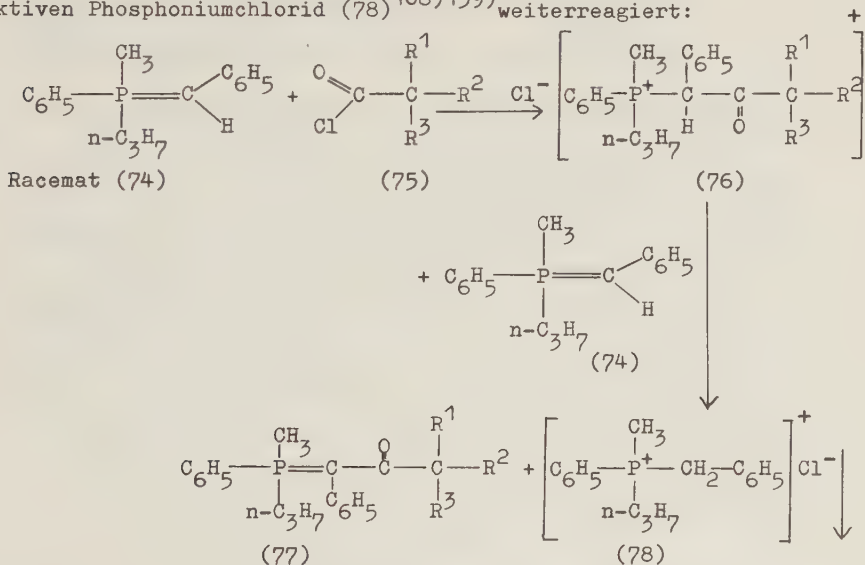
a) Nach den Sequenzregeln¹³⁷⁾ gilt:

für (70): C₆H₅ > CH₂C₆H₅ > n-C₃H₇ > CH₃

für (71): C₆H₅ > n-C₃H₇ > $\bar{\text{C}}\text{H}-\text{C}_6\text{H}_5$ > CH₃

8. Umsetzung von $\pm$ Benzyliden-methyl-phenyl-n-propyl-phosphoran (74) mit optisch aktiven Säurechloriden (75)

Bei der Umsetzung eines optisch aktiven Säurechlorides (75) mit dem Benzylidenphosphoran (74) bildet sich zunächst, wie früher beschrieben⁷⁶⁾ ein acyliertes Phosphoniumsalz (76), das sofort mit einem zweiten Mol des Ylids (74) unter Umylidierung⁷⁵⁾ zum acylierten Ylid (77) und einem optisch aktiven Phosphoniumchlorid (78)¹⁰⁸⁾¹³⁹⁾ weiterreagiert:



Die Reaktion ist in Bezug auf das ausfallende Phosphoniumchlorid (78) eine partielle kinetische Racematspaltung¹⁴⁰⁾.

Die Reaktion braucht aber nicht wie sonst bei kinetischen Racematspaltungen abgestoppt zu werden, weil 2 Mol

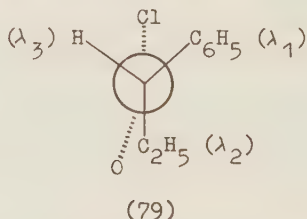
139) H. J. Bestmann und E. Kranz, unveröffentlichte Arbeiten.

140) loc. cit. 1) S. 78.

ylid (74) (ein Mol als Substrat, das zweite Mol als Protonenacceptor) mit 1 Mol Säurechlorid (75) reagieren. In Bezug auf das als Zwischenprodukt auftretende acylierte Phosphoniumchlorid (76) liegt eine asymmetrische Synthese¹⁴⁰⁾ vor.

8.1. Empirische Korrelation zwischen dem Vorzeichen des Chiralitätsproduktes α des optisch aktiven Säurechlorides (75) und der Drehrichtung des ausfallenden Benzylmethylphenyl-n-propylphosphoniumchlorides (78)

Beispiel: 1 Mol (+)-2-Phenylbuttersäurechlorid (75) ($R^1 = H$, $R^2 = C_6H_5$, $R^3 = C_2H_5$) reagiert mit 2 Mol Benzylidenmethylphenyl-n-propylphosphoran (74) (S. 59) unter Bildung von Benzylmethylphenyl-n-propylphosphoniumchlorid (78), dessen $[\alpha]_{589}$ in Methanol eine negative Drehrichtung zeigt. Die Drehrichtung von (78) bezeichnet man als Chiralitätsbeobachtung. Nun ordnet man den Liganden des Säurechlorids (75) Ligandenparameter λ_i zu, die man mit beliebigem Anfang im Uhrzeigersinn numeriert. Wichtig ist, daß in der Newmanprojektion die reagierende Säurechloridgruppierung hinter der Projektionsebene liegt. In unserem Beispiel:



(+)(S)-2-Phenylbuttersäurechlorid

Die asymmetrische Induktion und damit das Vorzeichen der spezifischen Drehung $[\alpha]_D$ von (78) wird durch ein

Chiralitätsprodukt bestimmt, für das folgende Gleichung gilt⁽⁸²⁾:

$$\chi = (\lambda_1 - \lambda_2)(\lambda_2 - \lambda_3)(\lambda_3 - \lambda_1) \quad (80)$$

Aus der Tabelle für Ligandenparameter λ_i ¹⁴¹⁾ folgt:

$$\lambda_{C_6H_5} > \lambda_{C_2H_5} > \lambda_H \quad (81)$$

Aus (79) und (80) folgt:

$$\chi = (\lambda_{C_6H_5} - \lambda_{C_2H_5})(\lambda_{C_2H_5} - \lambda_H)(\lambda_H - \lambda_{C_6H_5})$$

$$\text{Aus (81): } \chi = \begin{pmatrix} + \\ + \\ - \end{pmatrix} \begin{pmatrix} + \\ + \\ - \end{pmatrix} \begin{pmatrix} - \\ - \\ - \end{pmatrix}$$

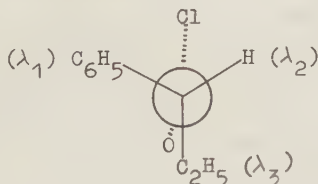
$$\chi = -$$

Das gefundene mathematische Vorzeichen des Chiralitätsproduktes χ von (79) ist also in unserem Beispiel negativ und stimmt mit der experimentell gefundenen negativen Drehrichtung von $[\alpha]_D$ von (78) überein (S. 60).

Das Vorzeichen des Chiralitätsproduktes hängt von der absoluten Konfiguration ab, es gilt⁽⁸²⁾:

$$\chi_R = -\chi_S \quad (82)$$

Für den Antipoden von (79) das (-)(R)-2-Phenylbuttersäurechlorid (83) ergibt sich:



(-)(R)-2-Phenylbuttersäurechlorid (83)

Aus (80) und (83) folgt:

$$\chi = (\lambda_{C_6H_5} - \lambda_H)(\lambda_H - \lambda_{C_2H_5})(\lambda_{C_2H_5} - \lambda_{C_6H_5})$$

$$\text{Aus (81): } \chi = \begin{pmatrix} + \\ + \\ - \end{pmatrix} \begin{pmatrix} - \\ - \\ - \end{pmatrix} \begin{pmatrix} - \\ - \\ - \end{pmatrix}$$

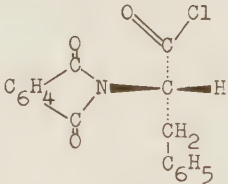
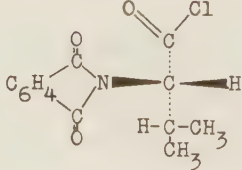
$$\chi = +$$

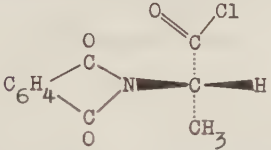
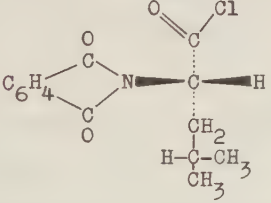
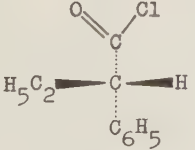
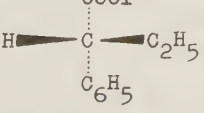
141) I. Ugi, Z. Naturforsch. 20 b, 405 (1965).

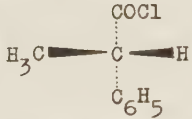
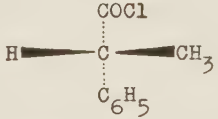
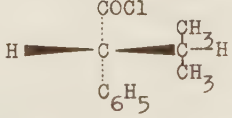
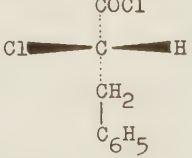
Wie Beispiel Nr.6 (S.63) zeigt, ist die Drehrichtung des $[\alpha]_D$ von (78) ebenfalls positiv.

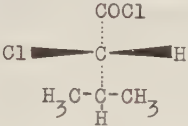
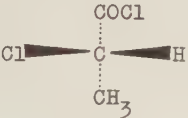
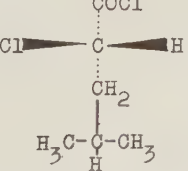
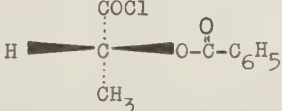
Sind 2 Ligandenparameter gleich z. B. $\lambda_1 = \lambda_2$ dann folgt aus Gleichung (80), daß das Chiralitätsprodukt χ null wird. Dies ist verständlich, denn $\lambda_1 = \lambda_2$ bedeutet, daß zwei Reste R_1 und R_2 im Säurechlorid (75) identisch sind ($R_1 = R_2$); damit wird aber das Säurechlorid (75) achiral und das ausfallende (78) ist optisch inaktiv (Chiralitätsbeobachtung: null).

In der folgenden Tabelle sind nur die Umsetzungen aufgeführt, bei denen das Säurechlorid (75) ein Tetraeder als achirales Grundgerüst mit 4 achiralen Liganden aufweist und damit zur Klasse der Kategorie a)⁹⁰⁾ gehört:

Nr	Eingesetztes Säurechlorid (75)	Vorzeichen der spezifischen Drehung $[\alpha]_{589}$ von (78)	Vorzeichen des Chiralitätsproduktes χ von (75)
1	 (S)-N-Phthaloylphenylalanyl-chlorid $[\alpha]_D = -202 \pm 0,5^\circ$ (C = 0,7; abs. Benzol)	+	+
2	 (S)-N-Phthaloylvalylchlorid $[\alpha]_D = -94,5 \pm 0,5^\circ$ (C = 0,7; abs. Benzol)	+	+

Nr	Eingesetztes Säurechlorid (75)	Vorzeichen der spezifischen Drehung $[\alpha]_{589}$ von (78)	Vorzeichen des Chiralitätsproduktes χ von (75)
3	 (S)-N-Phthaloylalaninylchlorid $[\alpha]_D = - 32,4 \pm 0,2^\circ$ (C = 1,6; abs. Benzol)	+	+
4	 (S)-N-Phthaloylleucinylchlorid $[\alpha]_D = - 49,5^\circ$ (C = 1,76; abs. Benzol)	+	+
5	 (S)-2-Phenylbuttersäurechlorid $[\alpha]_D = + 28,0^\circ$ (C = 2,38; abs. Benzol)	-	-
6	 (R)-2-Phenylbuttersäurechlorid $[\alpha]_D = - 59,5^\circ$ (C = 2,1; abs. Benzol)	+	+

Nr	Eingesetztes Säurechlorid (75)	Vorzeichen der spezifischen Drehung $[\alpha]_{589}$ von (78)	Vorzeichen des Chiralitätsproduktes κ von (75)
7	 (S)-2-Phenylpropionylchlorid $[\alpha]_{589} = + 97,8^{\circ}$ ($C = 1,05$; abs. Benzol)	-	-
8	 (R)-2-Phenylpropionylchlorid $[\alpha]_D = - 54^{\circ}$ ($C = 1,3$; abs. Benzol)	+	+
9	 (R)-α-Isopropylphenylacetyl- chlorid $[\alpha]_D = 64,8^{\circ}$ ($C = 1,46$; abs. CHCl_3)	+	+
10	 (S)-2-Chlor-3-phenylpropionyl- chlorid $[\alpha]_D = + 7,8^{\circ}$ ($C = 1,34$; abs. CHCl_3)	+	+

Nr	Eingesetztes Säurechlorid (75)	Vorzeichen der spezifischen Drehung $[\alpha]_{589}$ von (78)	Vorzeichen des Chiralitätspro- duktes χ von (75)
11	 (S)-2-Chlor-3-methylbutter- säurechlorid $[\alpha]_D = + 36,6^\circ$ (C = 1,30; abs. CHCl_3)	+	+
12	 (S)-2-Chlorpropionylchlorid $[\alpha]_{589} = + 6,2^\circ$ (C = 1,26; abs. CHCl_3)	+	+
13	 (S)-2-Chlor-4-methylvalerian- säurechlorid $[\alpha]_D = -9,8^\circ$ (C = 0,56; abs. CHCl_3)	+	+
14	 (R)-2-Benzoyloxypropionyl- chlorid $[\alpha]_D = + 1,77^\circ$ (C = 2,54; abs. Benzol)	+	+

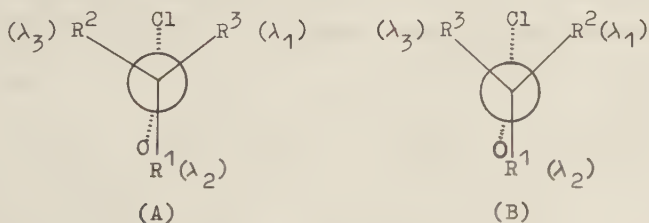
Nr	Eingesetztes Säurechlorid (75)	Vorzeichen der spezifischen Drehung $[\alpha]_D$ von (78)	Vorzeichen des Chiralitätsproduktes χ von (75)
15	$\begin{array}{c} \text{COCl} \\ \\ \text{H} \blacktriangleleft \text{C} \blacktriangleright \text{OCH}_3 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$ (R)-2-Phenyl-2-Methoxyacetylchlorid $[\alpha]_D = -160^\circ$	+	+
16	$\begin{array}{c} \text{COCl} \\ \\ \text{H}_3\text{CO} \blacktriangleleft \text{C} \blacktriangleright \text{H} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$ (S)-2-Phenyl-2-methoxyacetylchlorid $[\alpha]_D = +142^\circ$	-	-
17	$\begin{array}{c} \text{COCl} \\ \\ \text{H}_3\text{CO} \blacktriangleleft \text{C} \blacktriangleright \text{H} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ (S)-2-Methoxypropionylchlorid $[\alpha]_D = -60,0^\circ$ (C = 0,92; abs. Benzol)	-	-
18	$\begin{array}{c} \text{COCl} \\ \\ \text{H} \blacktriangleleft \text{C} \blacktriangleright \text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ (R)-2-Acetoxypropionylchlorid $[\alpha]_D = -4,9^\circ$ (C = 2,74; abs. Benzol)	+	+
19	$\begin{array}{c} \text{COCl} \\ \\ \text{F}_3\text{C} \blacktriangleleft \text{C} \blacktriangleright \text{OCH}_3 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$ (S)-α-Methoxy-α-Trifluormethylphenylacetylchlorid $[\alpha]_{365} = +730^\circ$ (C = 0,0137; Cyclohexan)	-	-

Bei den obigen Umsetzungen wurde folgende Gesetzmäßigkeit festgestellt:

Das Vorzeichen der Drehrichtung des bei der Reaktion (S. 59) ausfallenden Benzylmethylphenyl-n-propylphosphoniumchlorides (78) stimmt mit dem mathematischen Vorzeichen des Chiralitätsproduktes χ des Säurechlorides (75) $\chi = (\lambda_1 - \lambda_2)(\lambda_2 - \lambda_3)(\lambda_3 - \lambda_1)$ überein.

Damit ist eine neue Methode gefunden, um die absolute Konfiguration von Carbonsäuren zu bestimmen. Man geht folgendermaßen vor:

- a) Umsetzung von 2 Mol $\pm$ Benzylidenmethylphenyl-n-propylphosphoran (74) mit 1 Mol optisch aktivem Säurechlorid (75) (S. 59)
- b) Messung der Drehrichtung $[\alpha]_D$ von (78) (in Methanol bei 589 nm)
- c) Man schreibt sich die beiden möglichen Konfigurationen (A) und (B) des Säurechlorides (75) in der Newmanprojektion so auf, daß die Säurechloridfunktion hinter der Zeichenebene liegt und ordnet den Resten R^1, R^2, R^3 Ligandenparameter λ_i zu, die man mit beliebigem Anfang im Uhrzeigersinn numeriert



Das Vorzeichen des Chiralitätsproduktes χ

$$\chi = (\lambda_1 - \lambda_2)(\lambda_2 - \lambda_3)(\lambda_3 - \lambda_1)$$

von (A) und (B) wird berechnet. Es gilt $\chi_{(A)} = -\chi_{(B)}$

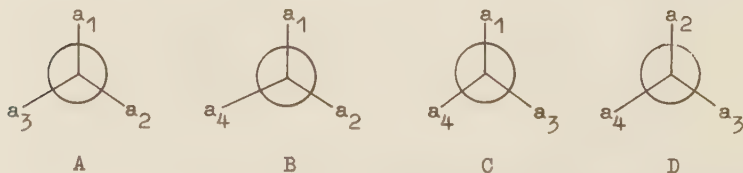
d) Von den beiden möglichen absoluten Konfigurationen (A) oder (B) des Säurechlorides (75) ist diejenige richtig, deren Vorzeichen des Chiralitätsproduktes χ mit der Drehrichtung $[\alpha]_D$ des bei der Reaktion (S. 59) ausfallenden Phosphoniumchlorids (78) übereinstimmt.

8.2. Allgemeine Lösung: S e q u e n z der Substituenten

Die Werte für die Ligandenparameter λ_i wurden von Ugi¹⁴¹⁾ auf dem willkürlichen Maßstab $\lambda_H = 0$ und $\lambda_{CH_3} = 1$ festgelegt.

Frage: Gibt es außer der durch die Ugische Ligandentabelle festgelegten Skala z. B. für die verschiedenen Reste $a_1 > a_2 > a_3 > a_4$ (84) noch andere Rangfolgen, bei denen eine strenge Korrelation zwischen dem Vorzeichen der Drehrichtung des ausfallenden Phosphoniumchlorids (78) und dem mathematischen Vorzeichen des Chiralitätsproduktes χ von (75) besteht?

Bei einer Rangfolge von 4 Gliedern $a_1 > a_2 > a_3 > a_4$ (84) gibt es vier verschiedene Moleküle (bzw. 8 Enantiomere), die allein durch Permutation dieser Glieder a_1 bis a_4 realisiert werden können (der 4. Ligand z. B. die COCl-Gruppe soll konstant sein und in der Newmanprojektion hinter der Zeichenebene liegen):



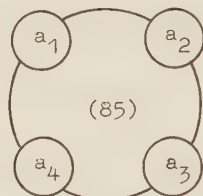
Unter der Voraussetzung der Rangfolge (84) sind die Moleküle A, B, C und D homochiral, d. h. das Vorzeichen ihres Chiralitätsproduktes ist gleich.

In der folgenden Tabelle sollen nun außer der Rangfolge (84) $a_1 > a_2 > a_3 > a_4$ alle anderen möglichen Rangfolgen daraufhin untersucht werden, welche dieser Rangfolgen für die homochiralen Moleküle A, B, C und D das gleiche Vorzeichen des Chiralitätsproduktes χ ergeben und damit die Homochiralitätsbedingung erfüllen.

Diejenigen Rangfolgen, deren Vorzeichen von χ für A, B, C und D gleich sind, bilden die gesuchten m ö g l i c h e n Lösungen für die Frage auf S. 68.

Rangfolge	Vorzeichen des Chiralitätsproduktes χ von				mögliche Lösung wenn χ von A, B, C, D gleiches Vorzeichen
	A	B	C	D	
$a_1 > a_2 > a_3 > a_4$	-	-	-	-	möglich
$a_1 > a_2 > a_4 > a_3$	-	-	+	+	
$a_1 > a_3 > a_2 > a_4$	+	-	-	+	möglich
$a_1 > a_3 > a_4 > a_2$	+	+	-	-	
$a_1 > a_4 > a_2 > a_3$	-	+	+	-	
$a_1 > a_4 > a_3 > a_2$	+	+	+	+	
$a_2 > a_1 > a_3 > a_4$	+	+	-	-	möglich
$a_2 > a_1 > a_4 > a_3$	+	+	+	+	
$a_2 > a_3 > a_1 > a_4$	-	+	+	-	möglich
$a_2 > a_3 > a_4 > a_1$	-	-	-	-	
$a_2 > a_4 > a_1 > a_3$	+	-	-	+	
$a_2 > a_4 > a_3 > a_1$	-	-	+	+	
$a_3 > a_1 > a_2 > a_4$	-	-	+	+	möglich
$a_3 > a_1 > a_4 > a_2$	-	+	+	-	
$a_3 > a_2 > a_1 > a_4$	+	+	+	+	
$a_3 > a_2 > a_4 > a_1$	+	-	-	+	
$a_3 > a_4 > a_1 > a_2$	-	-	-	-	möglich
$a_3 > a_4 > a_2 > a_1$	+	+	-	-	
$a_4 > a_1 > a_2 > a_3$	-	-	-	-	möglich
$a_4 > a_1 > a_3 > a_2$	+	-	-	+	
$a_4 > a_2 > a_1 > a_3$	+	+	-	-	
$a_4 > a_2 > a_3 > a_1$	-	+	+	-	
$a_4 > a_3 > a_1 > a_2$	-	-	+	+	möglich
$a_4 > a_3 > a_2 > a_1$	+	+	+	+	

Sieht man sich die möglichen Lösungen an, so folgt, daß in (85) alle Rangfolgen erlaubt sind, wenn man von einem

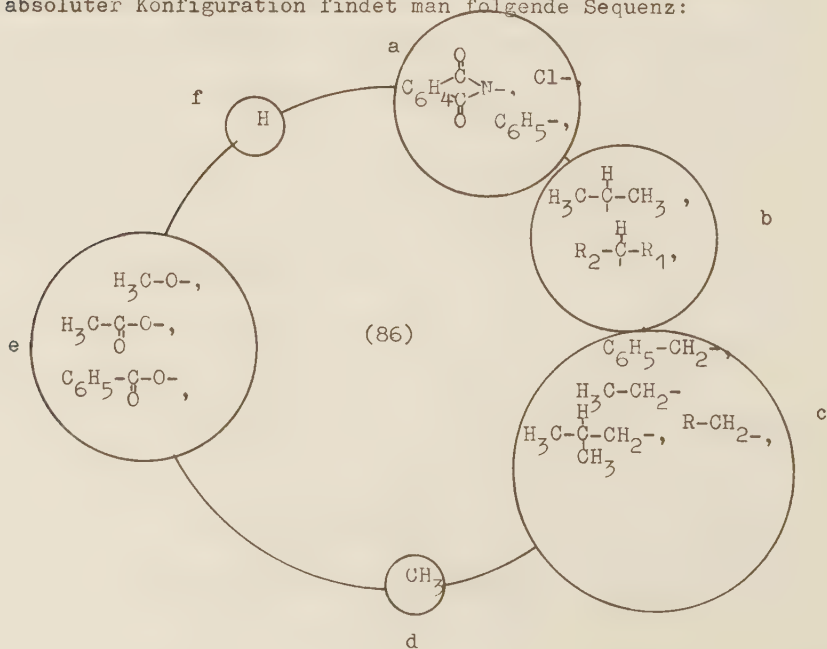


a_1 ausgeht und auf dem Kreis bleibend in eine beliebige Richtung geht, d. h. z. B.:

$$\begin{aligned} & a_1 > a_2 > a_3 > a_4 \\ \text{oder} \quad & a_1 > a_4 > a_3 > a_2 \\ \text{oder} \quad & a_2 > a_1 > a_4 > a_3 \quad \text{usw.} \end{aligned}$$

D. h. nur die S e q u e n z ist entscheidend und nicht eine Rangfolge. Man kann die Lösung von a_4 auf a_x erweitern (Induktion).

Durch Eichung mit optisch aktiven Säurechloriden bekannter absoluter Konfiguration findet man folgende Sequenz:



Läßt man von einem beliebigen Glied a - f ausgehend die Rangfolge im Uhrzeigersinn abnehmen, so stimmt das Vorzeichen des Chiralitätsproduktes χ des eingesetzten optisch aktiven Säurechlorides (75) (S. 59) mit der Drehrichtung des ausfallenden Phosphoniumchlorids überein.

(Läßt man die Rangfolge entgegengesetzt dem Uhrzeigersinn abnehmen, so hat das Vorzeichen des Chiralitätsproduktes von (75) das entgegengesetzte Vorzeichen wie die Drehrichtung des Phosphoniumchlorides (78)).

Interessanterweise läßt sich also experimentell über eine tatsächliche Rangfolge nichts aussagen sondern nur eine Sequenz festlegen.

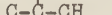
Hat man durch Eichung eine Sequenz von x Liganden gefunden, so kann damit die absolute Konfiguration von y Carbonsäuren bestimmt werden. Man findet¹⁴²⁾:

$$y = \binom{x}{3} = \frac{x!}{3!(x-3)!} = \frac{x(x-1)(x-2)}{6} \quad (87)$$

x	4	5	6	7	10	20	30	100
y	4	10	20	35	120	1140	4060	161700

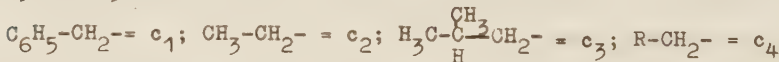
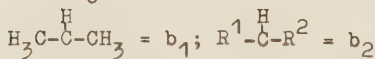
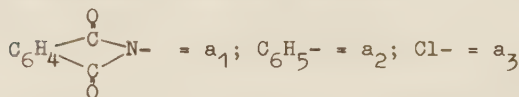
Es gibt also, auch wenn die Sequenz der Liganden x durch Eichung schon festgelegt ist, noch eine große Zahl experimenteller Überprüfungsmöglichkeiten (insgesamt y). In den durchgeführten Versuchen wurden die meisten Liganden in verschiedenen Kombinationen benutzt:

Verschiedenen Kombinationen benutzt:						
Ligand	H	CH ₃	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅		
Zahl der Versuche	18	7	8	2	4	3

Ligand	CH ₂ C ₆ H ₅	OCH ₃	OOCCH ₃	OOCCH ₂ C ₆ H ₅		CH ₂ -Cl	CF ₃
Zahl der Versuche	2	4	1	1	2	4	1

142) Vgl. 83)

Die Permutation der Liganden der gefundenen Sequenz (86) ergibt eine Zahl Z von verschiedenen Säurechloridmolekülen. Um Z auszurechnen, kann man die Formel (87)(S. 71) nicht anwenden, da diese Formel nur für eine Sequenz gilt, in der keine Glieder gleichwertig sind. In der geeichten Sequenz (86) jedoch konnte durch die bisher durchgeführten Versuche z. B. noch nicht die Sequenz von N-Phthaloyl-, $C_6H_5^-$ und Cl^- entschieden werden. Um die erlaubten^{*} Permutationsmöglichkeiten der Sequenz (86) auszurechnen, sollen folgende Abkürzungen eingeführt werden:



Daraus ergibt sich folgendes Schema (88):

$$a_1, a_2, a_3 \quad \Sigma a_i = 3$$

$$b_1, b_2 \quad \Sigma b_i = 2$$

$$c_1, c_2, c_3, c_4 \quad \Sigma c_i = 4$$

$$d_1 \quad \Sigma d_i = 1$$

$$e_1, e_2, e_3 \quad \Sigma e_i = 3$$

$$f_1 \quad \Sigma f_i = 1$$

* Erlaubt sind nur die Permutationen, die aus jeder Zeile von Schema (88) höchstens ein Glied enthalten (insgesamt muß jede erlaubte Permutation 3 Glieder aus Schema (88) enthalten, die den 3 Liganden eines Säurechlorids entsprechen; der 4. Ligand ist die $COCl$ -Gruppe)

Nur die Permutationen sind erlaubt, bei denen aus jeder Zeile von (88) nur 1 Glied verwendet wird:

z. B. $(a_1 \ b_1 \ c_1)$

Verboten ist dagegen z. B. $(a_1 \ a_2 \ b_1)$

Die Zahl der erlaubten Permutationen Z errechnet sich folgendermaßen:

$$Z = (\sum a_i \cdot \sum b_i \cdot \sum c_i) + (\sum a_i \cdot \sum b_i \cdot \sum d_i) + \dots$$

$$\begin{aligned} Z = & (3 \cdot 2 \cdot 4) + (3 \cdot 2 \cdot 1) + (3 \cdot 2 \cdot 3) + (3 \cdot 2 \cdot 1) + \\ & (3 \cdot 4 \cdot 1) + (3 \cdot 4 \cdot 3) + (3 \cdot 4 \cdot 1) + (3 \cdot 1 \cdot 3) + (3 \cdot 1 \cdot 1) + \\ & (3 \cdot 3 \cdot 1) + (2 \cdot 4 \cdot 1) + (2 \cdot 4 \cdot 3) + (2 \cdot 4 \cdot 1) + (2 \cdot 1 \cdot 3) + \\ & (2 \cdot 1 \cdot 1) + (2 \cdot 3 \cdot 1) + (4 \cdot 1 \cdot 3) + (4 \cdot 1 \cdot 1) + (4 \cdot 3 \cdot 1) + \\ & (1 \cdot 3 \cdot 1) \end{aligned}$$

$$Z = 220$$

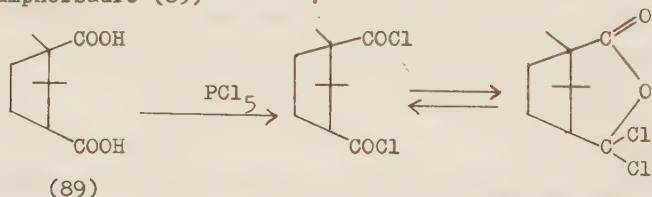
Die erlaubten Permutationen der gefundenen Sequenz (86) (S. 70) ermöglichen es von insgesamt (einschließlich der zur Eichung verwendeten Carbonsäuren) 220 Carbonsäuren die absolute Konfiguration zu bestimmen. Oder umgekehrt, wenn alle 220 Konfigurationen bekannt wären, gäbe es insgesamt 220 experimentelle Möglichkeiten die gefundene Regel zu überprüfen.

Das Ziel weiterer Versuche sollte es sein:

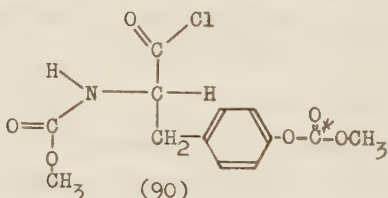
- a) Die Sequenz (86) zu erweitern, da dadurch die Zahl der Carbonsäuren, deren absolute Konfiguration bestimmt werden kann, rasch ansteigt.
- b) die Sequenz innerhalb einer Gruppe von bisher gleichwertigen Liganden z. B. N-Phthaloyl, C_6H_5 und Cl durch Eichung herauszufinden
- c) mehr Versuche mit Carbonsäurechloriden ohne α -ständiges Wasserstoffatom durchzuführen.

8.3. Grenzen der Methode und Voraussetzungen

- a) Die optisch aktive Säure von der man ausgeht, muß rein sein. So ist z. B. käufliche Abietinsäure ungeeignet, weil sie sich dünnschichtchromatographisch in zwei Substanzen trennen läßt.
- b) Die optisch aktive Carbonsäure darf nur eine Carboxylgruppe tragen, da sonst bei der Säurechloriddarstellung eine Umlagerung auftreten kann. Ein Beispiel dafür ist die Camphersäure (89)¹⁴³⁾¹⁴⁴⁾:



- c) Das optisch aktive Carbonsäurechlorid (75) (S. 59) muß so gebaut sein, daß das Phosphoran (74) nur an der Säurechloridfunktion angreifen kann. Deshalb ist z. B. (S)-Dicarbomethoxytyrosylchlorid (90) ungeeignet,



da das Phosphoran (74) (S. 59) die Verbindung (90) auch an der Carbonylgruppe $\overset{*}{\text{C}}=\text{O}$ angreifen kann.¹⁴⁵⁾

¹⁴³⁾ M. S. Newman, Steric Effects in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, Inc. London 1956, 461.

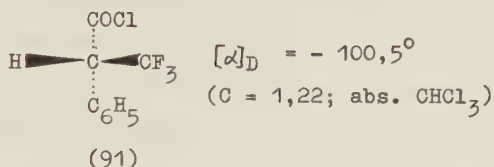
¹⁴⁴⁾ O. Aschan und A. Havulinna, C. Z. 954 (1918 II).

¹⁴⁵⁾ H. J. Bestmann und B. Arnason, Chem. Ber. 95, 1516 (1962).

Ebenso sind 2-Bromcarbonsäurechloride ungeeignet, weil hier wegen der kleinen C-Br-Bindungsenergie von 65,9 Kcal/Mol leicht Bromid eliminiert werden kann.

Schließlich darf ein α -ständiges Proton nicht zu sauer sein, sonst tritt mit dem basischen Phosphoran (74)(S.59) schneller Protonenaustausch und damit Racemisierung ein.

Ein Beispiel dafür ist das (-)(S)- α -Trifluormethyl- α -phenylacetylchlorid (91):

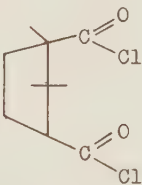
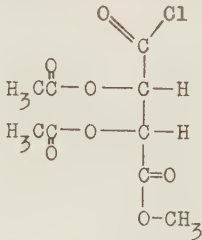


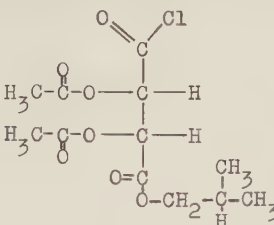
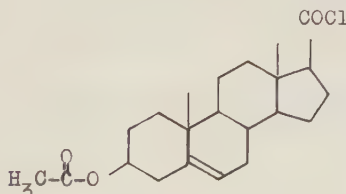
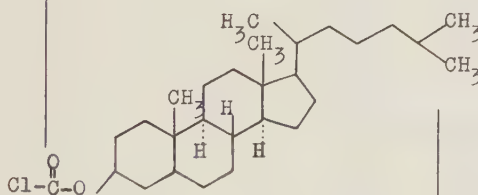
In diesem Fall ist die optische Ausbeute = 0. Daß tatsächlich Racemisierung auftritt kann man experimentell beweisen, denn auch das acylierte Phosphoran (77)(S.59) ist optisch inaktiv. Ersetzt man dagegen das saure Wasserstoffatom in (91) durch die Methoxygruppe, so gelingt die kinetische Racematspaltung (Nr. 19 S.66).

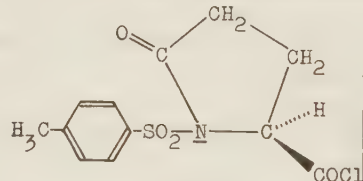
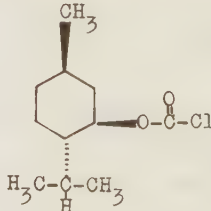
d) Die optisch aktiven Säurechloride müssen nach der Ruchschen Klassifikation⁸⁶⁾⁹⁰⁾ Klassen der Kategorie a) sein. Nach Ruch und Schönhofer gehören nur Moleküle mit dem achiralen Grundgerüst eines Tetraeders, einer trigonalen Bipyramide oder eines Allens zu Klassen der Kategorie a), wenn die Liganden achiral sind. Sind die Liganden chiral, so gehören die Moleküle in die Klassen der Kategorie b) und können nicht mehr in homochirale und heterochirale Moleküle unterschieden werden. Außerdem können bei diesen Molekülen der Klassen der Kategorie b) Nullstellen auftreten (Vergleiche folgende Tabelle).

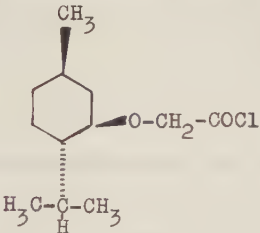
Obwohl optisch aktive Säurechloride (75)(S. 59), die zu Klassen der Kategorie b) gehören mit Benzylidenmethylphenyl-n-propylphosphoran (74) oft unter kinetischer Racematspaltung reagieren, können diese Verbindungen nicht zur Bestimmung der absoluten Konfiguration auf diesem Wege herangezogen werden, weil in den Klassen der Kategorie b)

- 1) die Unterscheidung zwischen homochiralen und heterochiralen Molekülen(z. B. wegen der Störung durch weitere Chiralitätszentren) nicht möglich ist und
- 2) die Chiralitätsbeobachtung null sein kann (Nr. 2,3,5, 7,9 der folgenden Tabelle) obwohl das Molekül chiral ist.

Nr	Eingesetztes Säurechlorid (75)	Drehrichtung des ausfallenden Phosphoniumchlorides (78) bei 598 nm in Methanol
1	 Camphersäuredichlorid $[\alpha]_D = -11,7^\circ$ (C = 1,0; abs. Benzol)	+
2	 (2R:3R)-Diacetoxyweinsäuremethylesterchlorid $[\alpha]_D = -33,0^\circ$ (C = 0,6; abs. CHCl_3)	± 0

Nr	Eingesetztes Säurechlorid (75)	Drehrichtung des ausfallenden Phosphoniumchlorides (78) bei 589 nm in Methanol
3	 (2R:3R)-Diacetoxyweinsäureisobutylesterchlorid $[\alpha]_{365} = -30,6$ (C = 3,02; abs. CHCl_3)	± 0
4	 3B-Acetoxy-Δ^5-ätiolensäurechlorid $[\alpha]_D = -29,4^\circ$ (C = 0,74; abs. THF)	+
5	 Cholesterylchloroformiat $[\alpha]_D = -29,5^\circ$ (C = 0,55; abs. CHCl_3)	± 0 Vgl. 147)c)

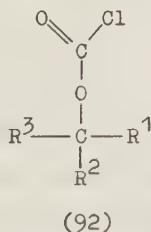
Nr	Eingesetztes Säurechlorid (75)	Drehrichtung des ausfallenden Phosphoniumchlorides (78) bei 589 nm in Methanol
6	 (1S:2R)-cis-1-Methyl-2-phenyl- cyclopropanecarbonsäurechlorid $[\alpha]_D = + 135^\circ$ (C=1,275; abs. Benzol)	-
7	 (S)-Tosylpyroglutamylchlorid $[\alpha]_D = -39,5^\circ$ (C = 0,65; abs. CHCl₃)	±0
8	 Kohlensäure(-)menthylester- chlorid $[\alpha]_D = - 60,8^\circ$ (C = 6,21; abs. CHCl₃)	+

Nr	Eingesetztes Säurechlorid (75)	Drehrichtung des ausfallenden Phosphoniumchlorides (78) bei 589 nm in Methanol
9	 (1R)-Menthyloxy -acetyl- chlorid $[\alpha]_D = -91,7^\circ$ (C = 0,95; abs. CHCl_3)	± 0

8.4. Abhängigkeit der optischen Ausbeute von der Entfernung des Chiralitätszentrums von der Säurechloridfunktion

8.4.1. Umsetzung von Benzylidenmethylphenyl-n-propylphosphoran (74) mit optisch aktiven Chlorameisensäureestern

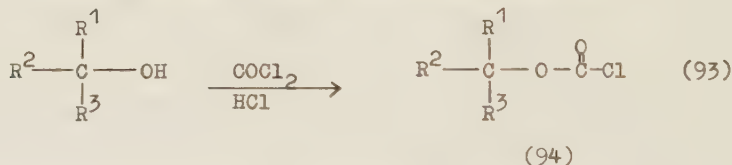
Schiebt man zwischen das Chiralitätszentrum und die Säurechloridfunktion ein Sauerstoffatom (92), so ist zu erwarten, daß die optische Ausbeute der kinetischen Racematspaltung sinkt¹⁴⁶⁾.



146) Je. L. Klabunowski, Asymmetrische Synthese, Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1963, 16.

Tatsächlich liegt bei (92) die optische Ausbeute der Reaktion (S.59) etwa um eine Zehnerpotenz tiefer. Werden schließlich zwei Atome zwischen Chiralitätszentrum und Säurechloridgruppe gelegt (Nr. 9 S. 79), so ist die optische Ausbeute null (d.h. unmeßbar klein).

Kohlensäureesterchloride (94) lassen sich zwar leicht nach Gleichung (93) aus Alkohol und Phosgen gewinnen,



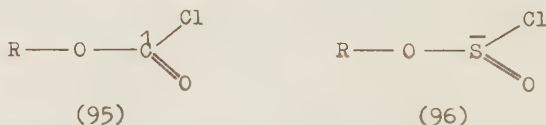
aber sie (94) sind aus den oben angeführten Gründen nicht geeignet um etwa auf diesem Weg die absolute Konfiguration von Alkoholen zu bestimmen; hierfür ist die Horeausche Methode¹⁴⁷⁾ besser geeignet.

Siehe Tabelle S. 77 - 79 Nr. 5,8,9.

8.5.1. Chlorsulfinyloxypropionsäureäthylester:

eine asymmetrische Induktion

Ersetzt man das Kohlenstoffatom C¹ in Kohlensäureesterchloriden (95) durch ein Schwefelatom, so kommt man zu Chlorsulfinyloxyverbindungen (96):



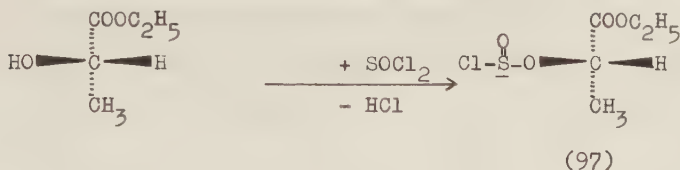
¹⁴⁷⁾a) A. Horeau, Tetrahedron Letters 506(1961); 965(1962).

b) A. Horeau und H. Kagan, Tetrahedron 20, 2431 (1964).

c) G. Balavoine, A. Horeau, J. P. Jacquet und H. Kagan, Bull. Soc. Chim. (France), 1911 (1970).

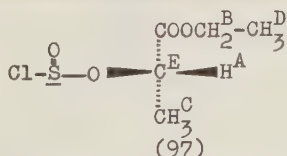
d) A. Marquet und A. Horeau, Bull. Soc. Chim. (France), 124(1967).

Kenyon¹⁴⁸⁾ vermutete 1937, daß die Synthese von Chlorsulfinyloxypropionsäureäthylester (97)



mit einer asymmetrischen Induktion verbunden ist. Am Schwefel sitzen 4 verschiedene Liganden (O, Cl, OR, freies Elektronenpaar) und es ist zu erwarten, daß zwei Diastereomere (97) in ungleichem Verhältnis entstehen, denn die enantiotopen^{a)} Chloratome des Thionylchlorids zeigen gegenüber dem optisch aktiven Milchsäureäthylester verschiedene Reaktivität (ähnlich wie die enantiotopen Methylgruppen der Isopropylgruppe, wenn sie in Nachbarschaft zu einem Chiralitätszentrum gebracht werden, diastereotop werden und verschiedene NMR-Signale zeigen (S. 52)).

Im Kernresonanzspektrum von (97) (S. 82) kann man die beiden Diastereomere unterscheiden. Bei 4,31 - 4,77 τ findet man



ein Quartett für das H^{A} -Proton und bei 5,5 - 5,96 τ ein Quartett für die Methylengruppe CH_2^{B} . Das Dublett bei 8,25 - 8,37 τ ist der Methylgruppe CH_3^{C} zuzuordnen und das Triplet zwischen 8,6 und 8,84 τ der Methylgruppe CH_3^{D} . Alle NMR-Signale sind noch im Verhältnis 2 : 1 aufgespalten (Integration der NMR-Signale), wie man bei den gestreckten

148) W. Gerrard, J. Kenyon und H. Phillips, J. Chem.

Soc. 157 (1937).

a) loc. cit. 6) S. 69.

Signalen im oberen Teil der Abb. 20 erkennen kann. Die beiden Diastereomere von (97) mit gleicher (S)-Konfiguration am C^E -Atom(97) und mit entgegengesetzter Konfiguration am Schwefelatom sind also im Verhältnis 2 : 1 entstanden.

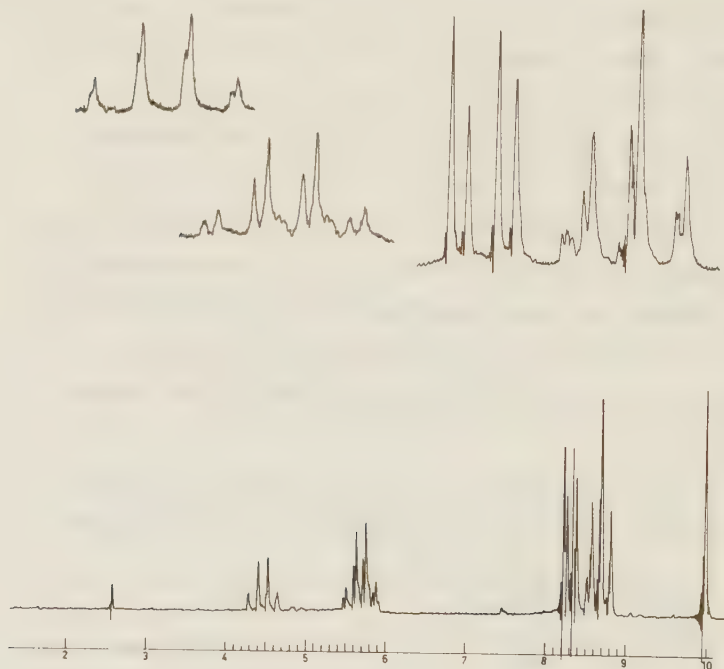
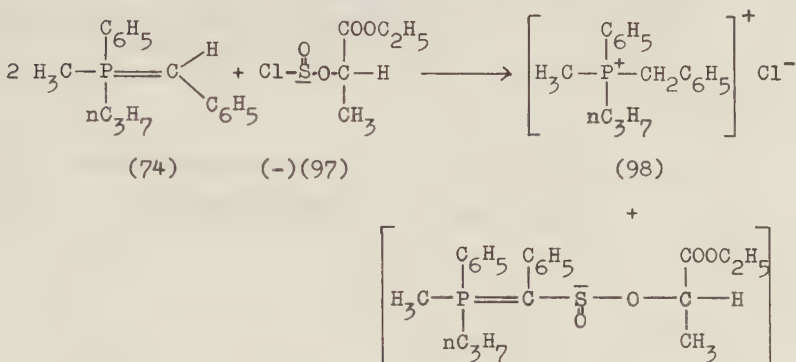


Abb. 20 1H -NMR-Spektrum von (-)Chlorsulfinyloxypropionsäure-
äthylester (97)

Die Reaktion (S. 81) ist ein Beispiel für eine asymmetrische Induktion durch Reaktion einer Verbindung $EXYZ_2$, die zwei enantiotopische Gruppen Z enthält, mit einer anderen chiralen Verbindung.

8.5.2. Umsetzung von optisch aktivem Chlorsulfinyloxypropionsäureäthylester (97) mit racemischem Benzylidenmethylphenyl-n-propylphosphoran (74)



Das ausfallende Phosphoniumchlorid (98) ist optisch inaktiv. Das ist erklärlich, weil a) die OSOCl-Gruppe das Chiralitätszentrum abschirmt und b) der Angriff des Ylids (74) auf den Schwefel möglicherweise unter Racemisierung des Schwefels durch Pseudorotation¹⁴⁹⁾ verlaufen kann.

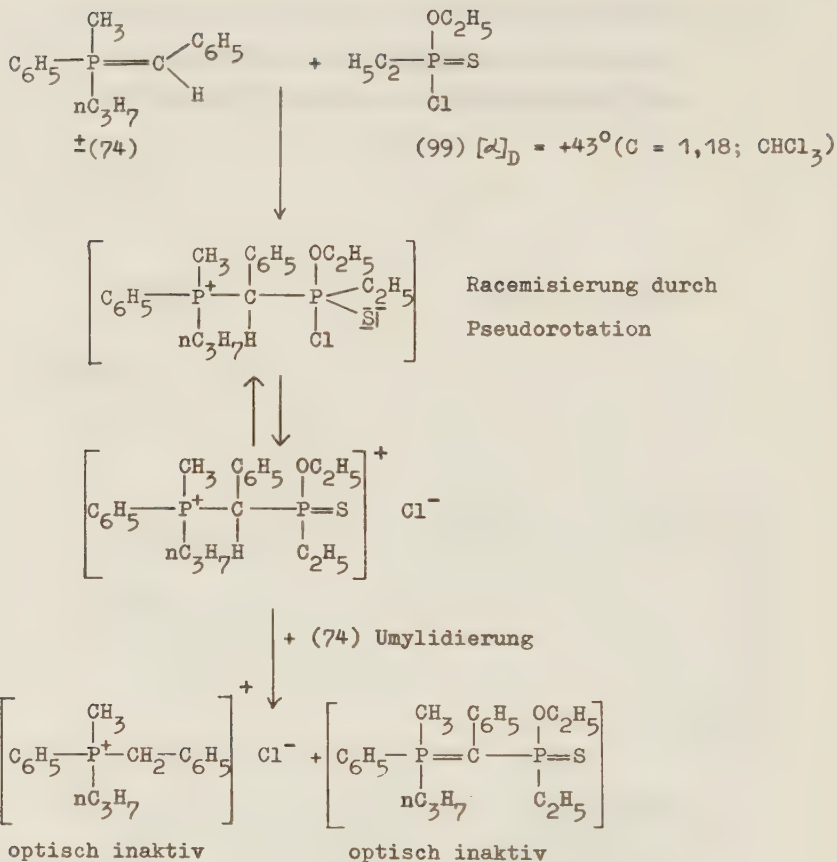
8.6. Reaktion von $\pm$ Benzylidenmethylphenyl-n-propylphosphoran (74) mit optisch aktivem O-Äthyl-äthylphosphoniumchloridthionat (99)

Die Umsetzung von Benzylidenmethylphenyl-n-propylphosphoran (74) mit O-Äthyl-äthylphosphoniumchloridthionat (99) verläuft nicht unter Inversion am Phosphoratom von (99) sondern unter Racemisierung. Die Pseudorotation¹⁴⁹⁾ bietet sich hierfür als einfachste Erklärung an.

149)a) K. Mislow, Acc. Chem. Res. **3**, 321 (1970).

149)b) The Chemical Society, Organophosphorus Chemistry,

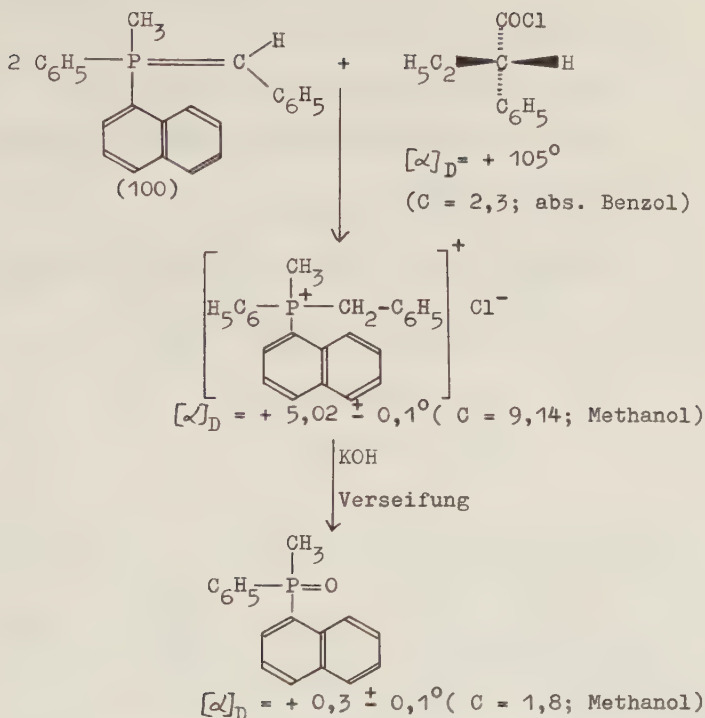
Volume 1, John Wright And Sons Ltd, Bristol 1970, 281.



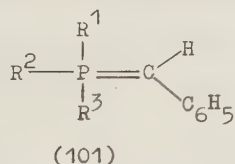
8.7. Reaktion von $\pm$ Benzyliden-methyl-phenyl-naphthyl-phosphoran (100) mit optisch aktiven Säurechloriden

In der Reaktion (S. 59) können nicht nur die Reste am Säurechlorid (75) sondern auch die Reste am Phosphoratom des Phosphorans (74) variiert werden¹⁰⁸).

Beispiel:



Setzt man ein bestimmtes optisch aktives Säurechlorid mit festgelegter absoluter Konfiguration mit verschiedenen racemischen Benzylidenphosphoranen (101) um, so sollten die ausfallenden Phosphoniumchloride eine homochirale Klasse bilden mit gleichem Vorzeichen des Chiralitätsproduktes. Wenn sich dies experimentell sichern läßt, so



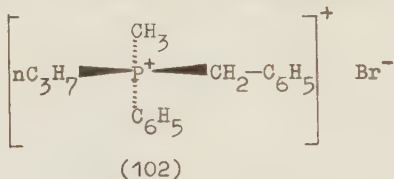
wäre damit eine Möglichkeit zur Bestimmung der absoluten Konfiguration von Phosphoniumsalzen gegeben.

9. Analytik des Benzylmethylphenyl-n-propylphosphoniumchlorides (78)(S. 59)

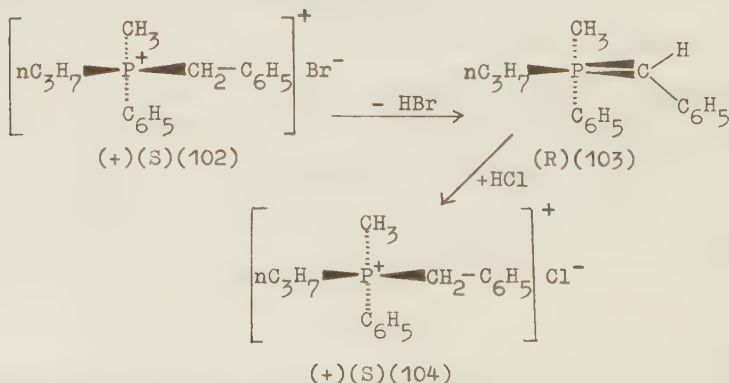
9.1. Bestimmung der absoluten Konfiguration von (+)Benzylmethylphenyl-n-propylphosphoniumchlorid (104)

9.1.1. Chemische Korrelation

Die absolute Konfiguration von (+)-Benzylmethylphenyl-n-propylphosphoniumbromid (102) ist röntgenographisch bestimmt worden¹⁵⁰⁾, es hat (S)-Konfiguration:



Führt man das (+)(S)-Benzylmethylphenyl-n-propylphosphoniumbromid (102) in das Ylid (103) über, so hat dieses (R)-Konfiguration. Durch Addition von HCl entsteht das (+)-Benzylmethylphenyl-n-propylphosphoniumchlorid (104), dessen (S)-Konfiguration damit ganz sicher ist. Bei der Umwandlung des Bromides (102) in das Chlorid (104) wird das chirale P-Atom nicht angegriffen.



150) A. F. Peerdeman, J. P. C. Holst, L. Horner und H. Winkler, Tetrahedron Letters 811 (1965).

9.1.2. Optische Rotationsdispersion und Circular dichroismus

(S)(+)-Benzylmethylphenyl-n-propylphosphonium c h l o r i d (104) zeigt in der ORD-Kurve einen starken positiven Cotton-effekt mit Gipfel bei 232 nm und Tal bei 216 nm; die CD-Kurve zeigt einen entsprechenden starken positiven Cottonneffekt bei 222 nm. Diese Werte stimmen mit den Literaturwerten des B r o m i d e s (102) völlig überein¹⁵¹⁾¹⁵²⁾. Die Feinstruktur schwächerer negativer Cottoneffekte im Bereich von 255 bis 280 nm zeigt Abb. 21:

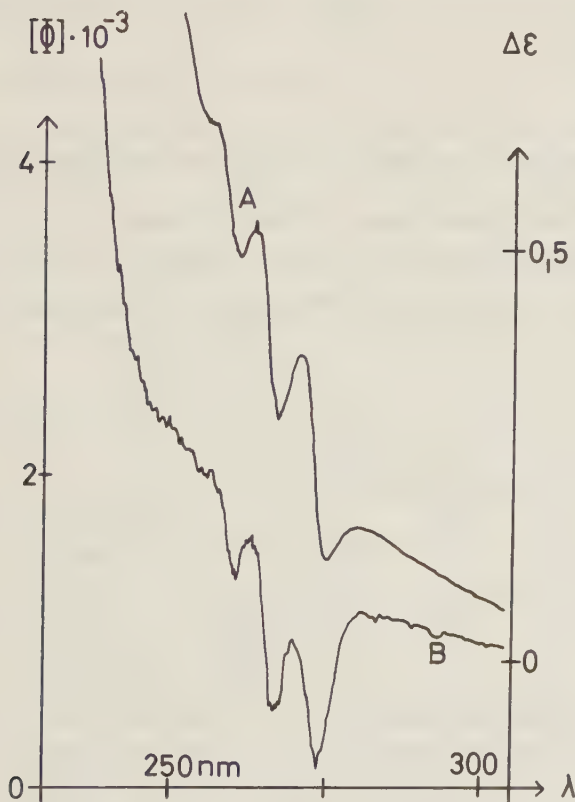


Abb. 21
 (+)(S)-Benzylmethyl-
 phenyl-n-propyl-
 phosphoniumchlorid
 (104)
 A = ORD
 B = CD
 (in Äthanol)

151) L. Horner und W. D. Balzer, Chem. Ber. 102, 3542 (1969).

152) W. D. Balzer, Chem. Ber. 102, 3546 (1969)

9.2. Schmelzpunkt und Spektren

Das Phosphoniumchlorid (78) zeigt als reines Racemat einen Schmelzpunkt von 190 - 191°C. Ist das ausfallende Salz (78) optisch aktiv, so ist der Schmelzpunkt nicht so scharf und niedriger.

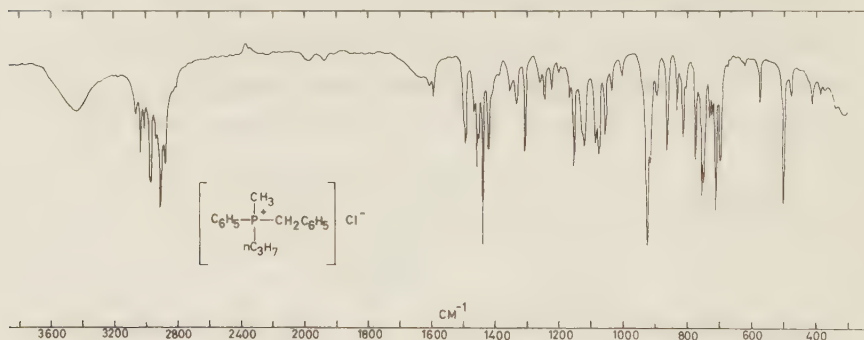


Abb. 22 IR-Spektrum des Benzylmethylphenyl-n-propylphosphoniumchlorides (78); (Racemat in KBr)

Massenspektrum von (78): $m/e = 258, 257, 256, 241, 227, 214, 213, 152, 122, 109, 91.$

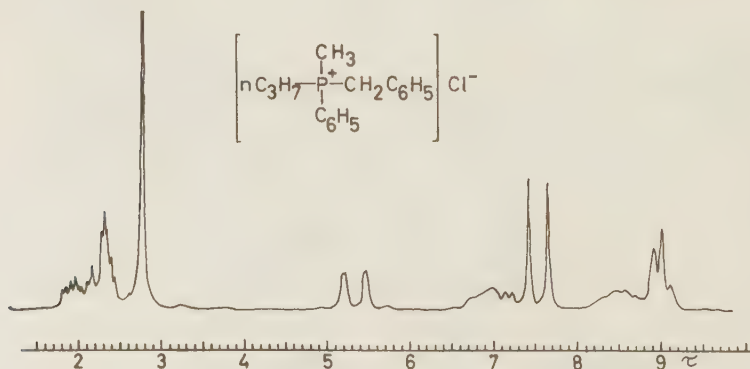


Abb. 23 H^1 -NMR-Spektrum von (78) in $CDCl_3$

Das UV-Spektrum von (78) in Methanol zeigt bei 220 nm eine starke Bande und vier schwache Banden bei 252, 258, 264 und 272 nm (Vgl. CD S. 87). Diese Banden sind den beiden Phenylringen in (78) zuzuordnen¹⁵³⁾.

9.3. Ist $\pm$ Benzylmethylphenyl-n-propylphosphoniumchlorid(78) ein Konglomerat oder ein Racemat ?

Die Debye-Scherrer-Pulverdiagramme von $\pm$ Benzylmethylphenyl-n-propylphosphoniumchlorid (78) und (+)(S)-Benzylmethylphenyl-n-propylphosphoniumchlorid sind verschieden, deshalb ist $\pm$ (78) ein Racemat und kein Konglomerat¹⁵⁴⁾.

9.4. Verhalten beim Umfällen

Beim Umfällen von (78) aus Chloroform-Äther oder Methanol-Essigester-Äther bleibt die Drehrichtung erhalten, aber die genaue spezifische Drehung ändert sich. Es kann sogar vorkommen, daß reines Racemat ausfällt und der gesamte optisch aktive Anteil in das Filtrat geht:

$$\begin{array}{rcccl} a \cdot a[\alpha]_{\lambda}^{25} & = & \downarrow & b \cdot 0 & + & c \cdot c[\alpha]_{\lambda}^{25} \\ \text{eingesetzt} & & & \text{Racemat} & & \text{im Filtrat} \\ & & & \text{fällt aus} & & \end{array}$$

λ = Wellenlänge

a = eingesetzte Gewichtsmenge an umzufällenden Phosphoniumchlorid (78) in g mit der spezifischen Drehung $a[\alpha]_{\lambda}^{25}$.

b = umgefälltes Phosphoniumchlorid (78) in g mit spezifischer Drehung = 0 (Racemat)

c = Gewichtsmenge des Phosphoniumsalzes, das nach dem Umfällen im Filtrat bleibt, in g, mit der spezifischen Drehung $c[\alpha]_{\lambda}^{25}$ (durch Eindampfen gewonnen).

153) J. N. Murell, Elektronenspektren organischer Moleküle, Bibliographisches Institut, Mannheim 1967, 152.

154) loc. cit. 1) S. 43.

Man darf also das bei der kinetischen Racematspaltung (S. 59) ausfallende Phosphoniumchlorid (78) nicht umfällen, sondern wäscht es nach dem Absaugen mit Benzol mehrmals aus, kocht es unter Rühren in Benzol aus, um es nach dem 2. Absaugen wieder mit Benzol nachzuwaschen. Das in Lösung bleibende acylierte Ylid (77) (S.59) ist ebenfalls optisch aktiv. Somit mußte nachgeprüft werden, ob die genaue spezifische Drehung von (78) durch Spuren von (77) beeinträchtigt wird. Ist der Acylrest im acylierten Ylid (77) stickstoffhaltig, so kann in (78), das mit Benzol ausgewaschen und ausgekocht wurde, keine Spur Stickstoff mehr nachgewiesen werden¹⁵⁵⁾. Damit ist, bewiesen, daß das Phosphoniumchlorid (78) nicht durch acyliertes Ylid (77) verunreinigt ist.

9.5. Prüfung der spezifischen Drehung als Funktion der wellenlänge

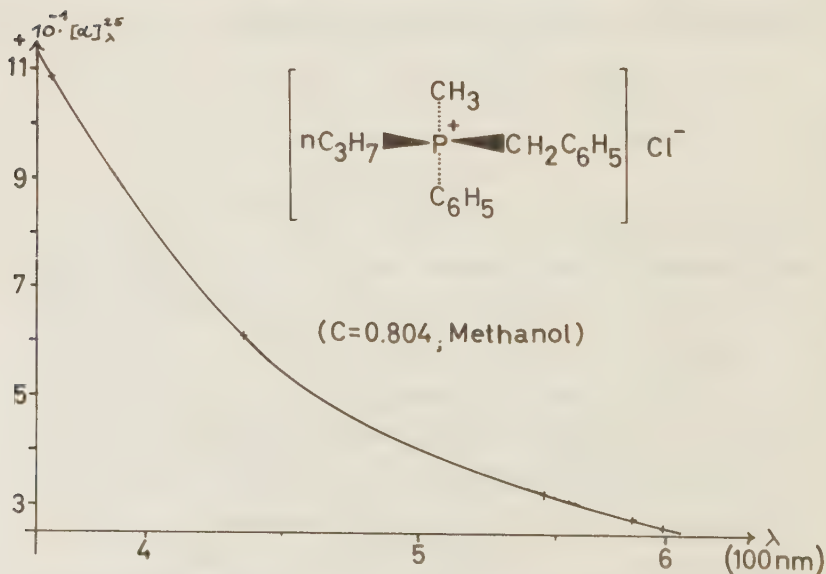


Abb.
24

155) F. Feigl, Spot Tests in Organic Analysis, 7. Aufl., London 1966, 91.

Die Abb. 24 zeigt, daß die spezifische Drehung des Phosphoniumchlorides (78) im Polarimeterbereich von 589 - 365 nm monoton ansteigt. Diese „schlichte Kurve“ (109) ist der langwellige Ausläufer eines positiven Cotton-effektes (S. 87).

Das Verhältnis der spezifischen Drehungen des ausfallenden Phosphoniumchlorides (78) bei verschiedenen Wellenlängen $[\alpha]_{589}^{25} : [\alpha]_{578}^{25} : [\alpha]_{546}^{25} : [\alpha]_{436}^{25} : [\alpha]_{365}^{25}$ ist dasselbe wie bei optisch aktivem (+)(S)-Benzylmethylphenyl-n-propylphosphoniumchlorid (104), das auf anderem Wege nämlich aus dem optisch aktiven Bromid (102)¹³³⁾ dargestellt wurde (S. 86)^{a)}.

Dieser Vergleich des Verhältnisses der spezifischen Drehungen bei verschiedenen Wellenlängen zweier identischer optisch aktiver Verbindungen (mit e i n e m Chiralitätszentrum), die sich aber in ihrer optischen Reinheit unterscheiden, ist eine allgemeingültige wertvolle analytische Methode um Verunreinigungen durch andere optisch aktive Hilfsstoffe auszuschließen. (Die Berechnung der optischen Reinheit einer Verbindung E ergibt für verschiedene Wellenlängen λ_i die gleichen Werte, wenn die Literaturwerte der optisch reinen Verbindung E bei den selben Wellenlängen λ_i bekannt sind; dies gilt nur für Enantiomere nicht für Diastereomere).

a) Vgl. Diplomarbeit H. Scholz, Erlangen Nürnberg 1969, 29 .

10. Weitere Umsetzungen des Typs



Die Reaktion von optisch aktiven Säurechloriden (75) mit racemischem Benzylidenmethylphenyl-n-propylphosphoran (74) (S. 59) gehört dem Reaktionstyp (105) an.

A = Racemat

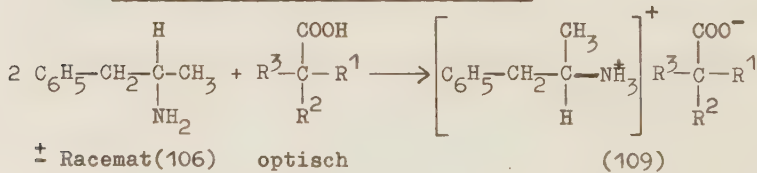
D = durch kinetische Racematspaltung
optisch aktiv

} konstante Verbindungen

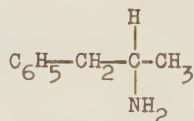
B und C = optisch aktive Verbindungen, die mit i variieren

Es war zu untersuchen, ob auch andere Reaktionen des Typs (105) unter konstanten Bedingungen eine Korrelation zwischen der Drehrichtung von D und dem Vorzeichen des Chiralitätsproduktes von B_i ergeben und sich damit eine Möglichkeit eröffnet, die absolute Konfiguration von B_i zu bestimmen.

10.1. Kinetische Racematspaltung von $\pm$ Amphetamin (106) mit optisch aktiven Säuren (107)

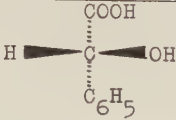
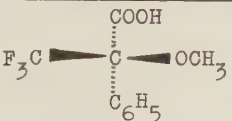
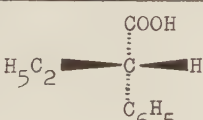
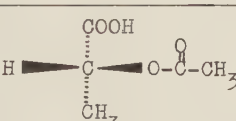


$\pm$ Racemat (106) optisch
aktiv
(107)



(108) optisch aktiv

Die folgende Tabelle zeigt die durchgeführten Umsetzungen.

optisch aktive Säure (107)	Drehrichtung des isolierten Amphetamins bei 589 nm in Äther (108)	Vorzeichen des Chiralitätsproduktes von (107)
 (R)-Mandelsäure	-	+
 (R)-Milchsäure	-	+
 (R)-α-Methoxy-α-Trifluor-methylphenyllessigsäure	-	-
 (S)-2-Phenylbuttersäure	-	-
 (R)-2-Acetoxypropion-säure^{a)}	+	+

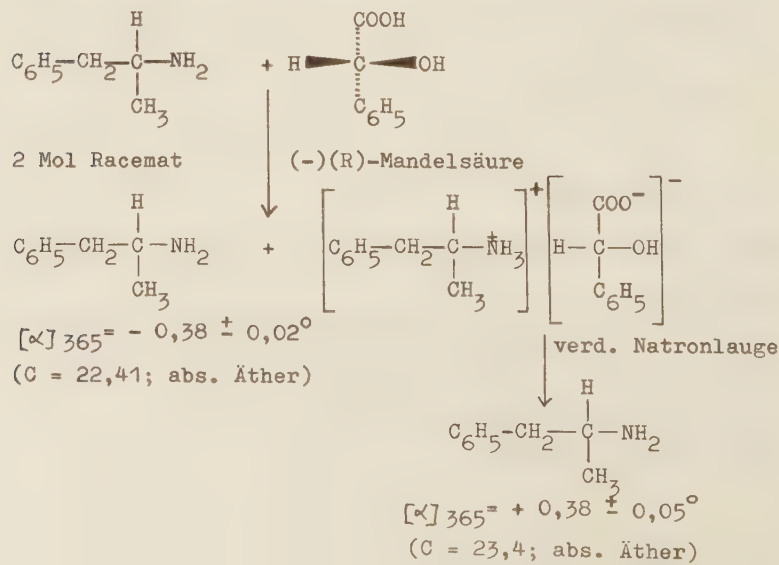
a) Da optisch aktive 2-Acetoxypropionsäure billig und einfach herzustellen ist, könnte sie möglicherweise zur Racematspaltung von Amphetamin oder anderen racemischen Basen verwendet werden.

Wenn man die gleiche cyclische Sequenz (S. 70) der Liganden wie bei der Reaktion S. 59 annimmt, ergibt sich keine Korrelation zwischen dem Vorzeichen der Drehrichtung von (108) und dem Vorzeichen des Chiralitätsproduktes χ der eingesetzten optisch aktiven Carbonsäure (107) (Möglicherweise läßt sich durch Eichung doch eine andere Sequenz finden, die deshalb anders sein kann, weil hier offensichtlich Wasserstoffbrücken eine größere Rolle spielen).

Die Reaktionen zeigen aber, daß die Reaktivität eines optisch aktiven Amins gegenüber einer optisch aktiven Carbonsäure von der absoluten Konfiguration des Amins abhängt.

Die spezifischen Drehwerte des isolierten optisch aktiven Amphetamins betragen bis zu $10,3^{\circ}$ (in Äther).

Um die kinetische Racematspaltung experimentell zu sichern, kann aus dem Amphetaminsalz der Carbonsäure (109) mit verd. Natronlauge das Amphetamin freigesetzt werden, das den gleichen Betrag der spezifischen Drehung aber mit umgekehrtem Vorzeichen wie (108) haben muß:



10.2. Horeausche Methode¹⁴⁷⁾

„Die Zukunft wird zeigen, ob nicht das mathematische Modell von Ruch und Ugi die Horeausche Regel noch präziser zu fassen gestattet“¹⁵⁶⁾.

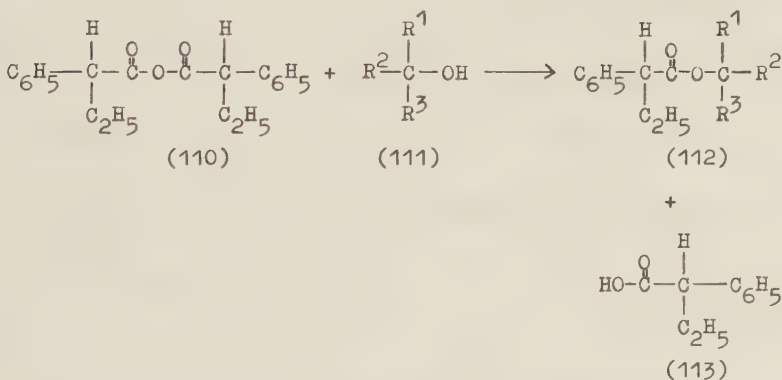
Auch die Horeausche Methode¹⁴⁷⁾ gehört dem Reaktionstyp⁽¹⁰⁵⁾ (S. 92) an: $2 A + B_i \longrightarrow C_i + D$ (105)

$2 A$ = racemisches α -Phenylbuttersäureanhydrid (110)

B_i = optisch aktiver Alkohol (111)

C_i = α -Phenylbuttersäureester (112)

D = durch kinetische Racematspaltung optisch aktive α -Phenylbuttersäure (113)



In der Literatur¹⁵⁷⁾ gibt es zwischen Pracejus und Ugi einen Widerspruch:

Pracejus: $\text{COOC}_2\text{H}_5 > \text{C}_6\text{H}_5 (\text{CH}_3)$

Ugi: $\text{C}_6\text{H}_5 > \text{CH}_3 > \text{COOC}_2\text{H}_5$

Um diesen Widerspruch zu klären wurden verschiedene optisch aktive 2-Hydroxysäureester nach der Horeauschen Methode umgesetzt:

¹⁵⁶⁾ loc. cit. 1) S. 543 .

¹⁵⁷⁾ H. Pracejus, Liebigs Ann. Chem. 722, 3 (1969).

optisch aktiver 2-Hydroxyester (111)	$[\alpha]_{589}$ der isolierten 2-Phenyl- buttersäure (113)
$\begin{array}{c} \text{COOC}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{HO} \blacktriangleleft \text{C} \blacktriangleright \text{H} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ (S)-Milchsäureäthylester (-) (unverdünnt)	-10,6° (C = 14,415; Benzol)
$\begin{array}{c} \text{COOC}_4\text{H}_9 \\ \\ \text{HO} \blacktriangleleft \text{C} \blacktriangleright \text{H} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ (S)-Milchsäurebutylester (-) (unverdünnt)	-11,45 (C = 32,06; Benzol)
$\begin{array}{c} \text{COOC}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{H} \blacktriangleleft \text{C} \blacktriangleright \text{OH} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$ (R)-Mandelsäureäthylester $[\alpha]_{589} = -184^\circ$ (C = 1,64; CS ₂)	+0,36 ± 0,04 (C = 8,32; Benzol)

Daraus folgt, daß:



in Übereinstimmung mit den Arbeiten von Pracejus¹⁵⁷⁾.

Die Horeausche Methode wird leider selbst in sonst ausgezeichneten Büchern^{158) 159)} falsch interpretiert, wenn be-

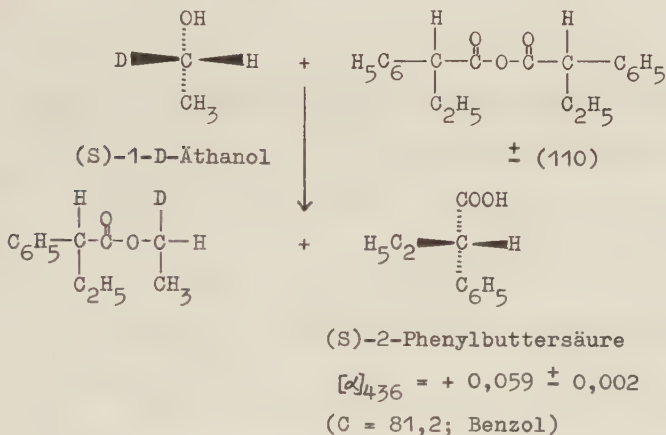
hauptet wird, daß ein Alkohol der (R)-Konfiguration

(+)(S)-2-Phenylbuttersäure ergibt.

158) loc. cit. 1) S. 543 .

159) M. Fieser und L. Fieser, Reagents for Organic Synthesis, Volume 2, Wiley-Interscience, London 1969, 318.

Die Cahn-Ingold-Prelog'sche Nomenklatur¹³⁷⁾ hängt in erster Linie mit der Ordnungszahl zusammen und hat nichts mit den Ligandengrößen zu tun¹⁶⁰⁾¹⁶¹⁾. Um dies zu beweisen haben wir folgende Umsetzung durchgeführt:



Diese Umsetzung ist deshalb besonders interessant, weil sie den Unterschied zwischen der Cahn-Ingold-Prelog'schen Sequenzregel¹³⁷⁾: $\text{CH}_3 > \text{D} > \text{H}$

und der Ugischen Ligandenskala:



Da Ugi für H die Ligandenkonstante 0,00 festgelegt hat, muß Deuterium eine negative Ligandenkonstante aufweisen.

160) A. Horeau, A. Novaille und K. Mislow, J. Am. Chem. Soc. 87, 4957 (1965).

161) K. Schlögl, Topics in Stereochemistry Vol. 1, John Wiley & Sons, London 1967, 70.

162) Vergleiche: A. Horeau und A. Novaille, Tetrahedron Letters, 3953 (1966).

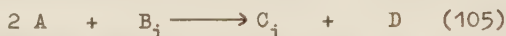
a) Auch für die Polarisierbarkeiten^{b)} gilt: $\text{CH}_3 > \text{H} > \text{D}$

b) loc. cit. 1) S. 477 .

Die Horeausche Methode kann bei optisch aktiven Alkoholen, die mehrere Chiralitätszentren enthalten, versagen^{147c)}; möglicherweise beruht dies darauf, daß diese Alkohole nach der Ruch'schen Definition⁹⁰⁾ zur Klasse der Kategorie b) gehören.

10.3. Eine allgemeine Methode zur Bestimmung von absoluten Konfigurationen durch kinetische Racematspaltung

Die Überprüfung einiger kinetischer Racematspaltungen¹⁴⁷⁾¹⁶³⁾¹⁶⁴⁾ des Reaktionstyps (105)(S. 92):



zeigt folgenden Zusammenhang zwischen dem Vorzeichen V der Drehrichtung von D (bei bestimmter Wellenlänge, in bestimmtem Lösungsmittel) und dem Vorzeichen V des Chiralitätsproduktes χ von B_i (Tabelle S. 99).

Durch die strenge Korrelation zwischen dem Vorzeichen der Drehrichtung der Verbindung D und dem Vorzeichen des Chiralitätsproduktes χ von B_i eröffnet sich eine allgemeine Möglichkeit zur experimentellen Bestimmung von absoluten Konfigurationen beliebiger Verbindungen B_i durch kinetische Racematspaltungen des Typs (105)(S. 92).

163) I. Tömösközi, T. Mohacsi und Zs. Tegyei, im Druck.

164) a) H. Herlinger, H. Kleimann und I. Ugi, Liebigs Ann. Chem. 706, 37 (1967).

b) Dissertation H. Kleimann, Stuttgart 1966 .

Literatur	Zahl der Beispiele	2 A	+ B _i	→ C _i	+ D	Gesetz- mäßigkeit
S. 59-S. 79	19 + 9	$ \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ 2 \text{ H}_3\text{C}-\text{P}=\text{C} \\ \quad \quad \\ \text{nC}_3\text{H}_7 \quad \text{C}_6\text{H}_5 \end{array} \quad (74) $	$ \begin{array}{c} \text{COCl} \\ \\ \text{R}^3-\text{C}-\text{R}^1 \\ \\ \text{R}^2 \end{array} \quad (75) $	$ \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{P}=\text{C} \\ \quad \quad \\ \text{nC}_3\text{H}_7 \quad \text{C}_6\text{H}_5 \\ \quad \quad \quad \\ \quad \quad \quad \text{C}=\text{O} \\ \quad \quad \quad \\ \quad \quad \quad \text{R}^3-\text{C}-\text{R}^1 \\ \quad \quad \quad \\ \quad \quad \quad \text{R}^2 \end{array} \quad (77) $	$ \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{P}^+-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \quad \quad \\ \text{nC}_3\text{H}_7 \quad \text{Cl}^- \\ (78) \end{array} $	V B _i = V D
147) S. 95-S. 98		$ \begin{array}{c} \text{H} \quad \quad \text{H} \\ \quad \quad \\ \text{H}_5\text{C}-\text{C}-\text{O}-\text{C}-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \quad \quad \\ \text{C}_2\text{H}_5 \quad \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \quad (110) $	$ \begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{R}^3-\text{C}-\text{R}^1 \\ \\ \text{R}^2 \end{array} \quad (111) $	$ \begin{array}{c} \text{H} \quad \text{R}^1 \\ \quad \\ \text{C}_6\text{H}_5-\text{C}-\text{O}-\text{C}-\text{R}^2 \\ \quad \\ \text{C}_2\text{H}_5 \quad \text{R}^3 \end{array} \quad (112) $	$ \begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}_5\text{C}-\text{C}-\text{COOH} \\ \quad \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \quad (113) $	V B _i = V D
164)	a) 7	$ \begin{array}{c} \text{H} \\ \\ 2 \text{ H}_3\text{C}-\text{C}-\text{NH}_2 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array} $	$ \begin{array}{c} \text{R}^1 \\ \\ \text{H}_5\text{C}_2-\text{C}-\text{O}-\text{C}-\text{R}^2 \\ \quad \\ \text{O} \quad \text{O} \\ \text{R}^3 \quad \text{R}^3 \end{array} \quad (111) $	$ \begin{array}{c} \text{R}^1 \\ \\ \text{R}^2-\text{C}-\text{O}-\text{N}-\text{CH}_3 \\ \quad \quad \\ \text{R}^3 \quad \text{C}_6\text{H}_5 \end{array} \quad (112) $	$ \begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-\text{NH}_2 \\ \quad \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array} $	V B _i = -V D
163)	a) 7	$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{OH} \\ \quad \\ \text{H}_5\text{C}-\text{C}-\text{COO}-\text{C}-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \quad \quad \\ \text{H} \quad \text{H} \end{array} $	$ \begin{array}{c} \text{R}^1 \\ \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{R}^2 \\ \\ \text{R}^3 \end{array} $	$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{R}^1 \\ \quad \\ \text{H}_5\text{C}-\text{C}-\text{O}-\text{N}-\text{C}-\text{R}^2 \\ \quad \quad \\ \text{H} \quad \text{H} \quad \text{R}^3 \end{array} $	$ \begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \quad \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array} $	V B _i = V D

a) Eine größere Zahl von Beispielen wäre wünschenswert.

An dieser Stelle danke ich Herrn Dr. G e i b e l
und Herrn Dr. H a a g für die Aufnahme und Diskussion
von NMR-, IR- und Massenspektren.

Mein Dank gilt ferner Fräulein S c h m i d t und
Herrn G ü n t h n e r für die Aufnahme der NMR-,
IR- und Massenspektren, sowie Frau B r o t a n e k
und Herrn Z a n k e l für die Ausführung der
C,H-Analysen.

Herrn Dr. H a a g schulde ich besonderen Dank für
organisatorische und technische Hilfen am ORD- und
CD-Gerät.

Schließlich möchte ich Professor D e P u y ,
Dr. Mi k o l a j c z y k , Professor M o s h e r
und Professor S i m o n für wertvolle optisch
aktive Verbindungen danken.

II. Experimenteller Teil

Die ORD- und CD-Messungen wurden mit einem Spektropolarimeter Spectropol 1 der Firma FICA durchgeführt.

(Lösungsmittel: Cyclohexan; Temperatur 20°)

1. Darstellung optisch aktiver Carbonsäuren

1.1. (S)-N-Phthaloylphenylalanin⁹⁴⁾

9,8 g (0,059 Mol) (S)-Phenylalanin und 9 g (0,061 Mol) fein zerriebenes Phthalsäureanhydrid werden gut durchmischt und 30 min unter Rühren auf einem Ölbad auf 145 - 150°C erhitzt. Nach dem Abkühlen löst man das feste Material in 40 ml heißem Methanol und verdünnt mit 40 ml Wasser. Es scheiden sich feine farblose Nadeln ab. Ausbeute 15,4 g = 88 % d. Th.

F: 186°C Lit.⁹⁴⁾: F: 187°C

$[\alpha]_{589} = -204^{\circ}$ (C = 0,6; Äthanol)

1.2. (S)-N-Phthaloylvalin⁹⁵⁾

Ansatz: 20 g (0,17 Mol) (S)-Valin und 25,4 g (0,172 Mol) Phthalsäureanhydrid

Reaktion analog 1.1. Nach dem Abkühlen extrahiert man mehrmals mit Äther. Der Äther wird am Rotationsverdampfer abgezogen.

Ausbeute: 29,6 g = 71 % d. Th.

F: 113°C Lit.⁹⁵⁾: F: 114 - 115°C

$[\alpha]_{589} = -64,1^{\circ}$ (C = 0,73; Äthanol)

IR (KBr): 3500 - 2500 cm⁻¹ (OH-bonded), 1770, 1710 cm⁻¹ (C=O).

1.3. (S)-N-Phthaloylalanin⁹⁴⁾

18 g (0,202 Mol) (S)-Alanin werden mit 30 g (0,202 Mol) Phthalsäureanhydrid 2,5 Stunden bei 125°C geschmolzen. Man nimmt das abgekühlte Gemisch in wenig siedend heißem Äthanol auf und filtriert von nicht umgesetzten (S)-Alanin ab. Zum Filtrat setzt man in der Siedehitze Wasser bis zur Trübung zu.

Ausbeute: 29,8 g = 68 % d. Th.

F: 143 - 144°C Lit.⁹⁴⁾: F: 146 - 147°C

IR(CHCl₃): 3500 - 2500 cm⁻¹(OH-bonded), 1650 - 1800 (C=O)

[α]₅₈₉ = - 24,4° (C = 1,35; Äthanol)

1.4.1. (S)-N-Tosylglutaminsäure⁹⁶⁾

22,2 g (0,151 Mol) (S)-Glutaminsäure, 29,7 g (0,156 Mol) p-Toluolsulphonylchlorid und 225 ml 2N-NaOH werden auf 70°C erwärmt und geschüttelt bis sich die Lösung klärt. Nach dem Abkühlen wird die Lösung mit verd. Salzsäure angesäuert und 4 Mal mit Essigester extrahiert. Der über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknete Extrakt wird am Rotationsverdampfer auf ein kleines Volumen konzentriert.

Ausbeute: 30 g = 66 % d. Th.

F: 130°C Lit.⁹⁶⁾: F: 131°C

[α]₅₈₉ = 21,2° (C = 1,19; Essigester)

IR(KBr): 3500 - 2500 cm⁻¹(OH-bonded), 1700 cm⁻¹(C=O).

1.4.2. (S)-2-p-Toluolsulphonoxypropionsäure⁹⁷⁾

41 g (0,168 Mol) (S)-2-p-Toluolsulphonoxypropionsäure-äthylester⁹⁷⁾ werden mit 28,8 g (0,188 Mol) Bariumoxyd und 200 ml Wasser eine halbe Stunde lang geschüttelt. Die klare Lösung wird mit verd. Salzsäure angesäuert

und das ausgeschiedene Öl wird 2 Mal mit 200 ml Äther extrahiert. Der ätherische Extrakt wird über Natriumsulfat getrocknet, der Äther am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand aus Benzol-Petroläther umkristallisiert. Ausbeute = 24 g = 57 % d. Th.

F: 105°C Lit.⁹⁷⁾: F: 108°C

$[\alpha]_{589} = -47,6^{\circ}$; $[\alpha]_{578} = -45,5^{\circ}$; $[\alpha]_{546} = -51,6^{\circ}$; $[\alpha]_{436} = -87,9^{\circ}$;

$[\alpha]_{365} = -138,2^{\circ}$ (C = 1,29; Methanol)

IR(KBr)(cm⁻¹): 3370, 3500-2500 (OH-bonded), 1720 (C=O).

¹H-NMR(CDCl₃): -1,23τ(COOH: S); 2,1-2,25τ und 2,58 - 2,72τ

(aromatische Protonen; 2 D); 4,88 - 5,23τ(H-C-CH₃: Q):

7,6τ(H₂C-C₆H₄; S); 8,44 - 8,55τ(H-C-CH₃; D).

1.5.1. (R)-2-Acetoxypropionsäure⁹⁸⁾

55,3 g (0,614 Mol) vakuumdestillierte (R)(-)-Milchsäure ((-); unverdünnt) läßt man mit 66 g (0,84 Mol) Acetylchlorid unter Kühlung mit einem Eiswasserbad reagieren. Anschließend wird fraktioniert.

Ausbeute 71 g = 87% d. Th.

Kp₁₅: 128°C Lit.⁹⁸⁾: Kp₂₄: 135 - 136°C

IR(Film)(cm⁻¹): 3500-2500 (OH-bonded), 1700-1770 (C=O).

¹H-NMR(CDCl₃): -0,92τ(COOH: S); 4,73 - 5,08τ(H-C-CH₃; Q);

7,9τ(O=C-CH₃; S); 8,42-8,54τ(H-C-CH₃; D).

$[\alpha]_{589} = -34,6^{\circ}$; $[\alpha]_{578} = -36,3^{\circ}$; $[\alpha]_{546} = -40,8^{\circ}$;

$[\alpha]_{436} = -66,1^{\circ}$; $[\alpha]_{365} = -95,4^{\circ}$ (C = 1,09; Methanol)

1.5.2. (2R:3R)-Diacetoxyweinsäureanhydrid¹⁶⁵⁾

In einen 1l-Zweihalskolben, der mit einem Schlifführer und einem Rückflußkühler ausgestattet ist, gibt man 80 g (0,54 Mol) (+)(2R:3R)-Weinsäure. Dazu fügt man eine Lösung von 2,5 ml konzentrierter Schwefelsäure in 231 g (250 ml; 2,26 Mol) Essigsäureanhydrid. Die Lösung wird unter Rühren und schwachem Rückfluß 10 min erhitzt, in ein Becherglas geschüttet und 1 Stunde in einem Eisbad gekühlt. Das rohe kristalline Produkt wird zweimal mit 40 ml-Portionen absoluten Benzols gewaschen, mechanisch mit 350 ml kaltem absoluten Äther gerührt, abgesaugt und im Vakuumexsikkator über Phosphorpentoxyd und Paraffinschnitzeln getrocknet. Ausbeute 81 g (69%).

F: 132°C Lit.¹⁶⁵⁾: F: 133-134°C

$[\alpha]_{589} = 96,3^{\circ}$ (C = 0,57; abs. CHCl_3)

IR(CHCl_3): 1800, 1750 cm^{-1} (C=O)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 4,35 τ (-CH-CH-; s); 7,8 τ (CH_3 -C=O; s).

1.5.3. (2R:3R)-Diacetoxyweinsäuremethylester¹⁰⁰⁾

Zu 80 g (0,37 Mol) (2R:3R)-Diacetoxyweinsäureanhydrid gibt man 22,4 g (0,7 Mol) Methanol; der Feststoff löst sich unter Erwärmen. Das überschüssige Methanol wird am Rotationsverdampfer abgezogen. Man kristallisiert aus Isopropyläther um.

Ausbeute: 69 g (75%)

F: 125°C Lit.¹⁰⁰⁾: F: 125-127°C

$[\alpha]_{589} = -20,4^{\circ}$ (C = 2,38; Methanol)

IR(CHCl_3): 3500 - 2500 cm^{-1} (OH-bonded); 1750 cm^{-1} (C=O).

165) J. C. Roberts, J. Chem. Soc., 3315 (1952).

1.5.4. (2R:3R)-Diacetoxyweinsäuremonoisobutylester¹⁰⁰⁾

Zu 19,9 g (0,092 Mol) (2R:3R)-Diacetoxyweinsäureanhydrid gibt man 18,5 ml (14,8 g; 0,2 Mol) Isobutanol und erwärmt eine halbe Stunde auf 100°C. Das überschüssige Isobutanol wird am Rotationsverdampfer abgezogen. Der zurückbleibende Isobutylester ist rein genug um zum Säurechlorid umgesetzt zu werden. Ausbeute: quantitativ.

$[\alpha]_{589} = + 0,34 \pm 0,08^{\circ} (C = 3,8; \text{Methanol})$

IR(CHCl₃): 3500 - 2500 cm⁻¹ (OH-bonded); 1700-1780 cm⁻¹ (C=O).

¹H-NMR(CDCl₃): 1,1τ (COOH; S); 4,28τ (CH-CH; S) 5,98 - 6,08τ (-O-CH₂-C-H; D); 7,83τ (O=C-CH₃; S) 7,6 - 8,3τ (CH₂-CH(CH₃)₂; M); 9,02 - 9,14τ (H-C(CH₃)₂; D).

1.6.1. 3-β-Hydroxy-Δ⁵-ätiocolensäure¹⁰¹⁾

Zu einer heftig gerührten und mit einer Eis-Kochsalzmischung gekühlten Lösung von 14,6 g Ätznatron in 125 ml Wasser tropft man langsam 6,4 ml (20 g) Brom zu. Nachdem sich alles Brom gelöst hat, wird die Mischung mit 83 ml kaltem Dioxan verdünnt und die eiskalte Hypobromidlösung wird langsam zu einer gerührten Lösung von 10 g (0,0279 Mol) 5-Pregnen-3β-ol-20-on-acetat in 390 ml Dioxan und 110 ml Wasser gegeben. Während der Oxydation hält man die Reaktionstemperatur unter 8°C. Die homogene Lösung wird langsam farblos und ein weißer Niederschlag bildet sich. Nach 6 Stunden wird das überschüssige Oxydationsmittel durch Zugabe von überschüssiger Natriumsulfitlösung zerstört und die Mischung wird unter Rückfluß erhitzt, bis sich das feste Material löst. Die heiße Lösung wird mit

konzentrierter Salzsäure angesäuert und über Nacht stehen gelassen. Der farblose Niederschlag von 3- β -Hydroxy- Δ^5 -ätiocholensäure wird mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute 6,3 g = 71 %.

F: 266°C(Z.) Lit.¹⁰¹⁾:F: 272-274°C.

IR(KBr)(cm⁻¹): 3350, 2900, 1695, 1625.

1.6.2. 3- β -Acetoxy- Δ^5 -ätiocholensäure¹⁰¹⁾

Eine Suspension von 6 g (0,0188 Mol) 3- β -Hydroxy- Δ^5 -ätiocholensäure in 16 ml Pyridin läßt man über Nacht bei Raumtemperatur mit 6 ml Acetanhydrid reagieren. Danach fügt man 6 ml Wasser hinzu und erhitzt die Mischung bis zur völligen Lösung. Bis zur beginnenden Trübung wird weiteres Wasser zugesetzt. Nach dem Abkühlen scheidet sich die gewünschte 3- β -Acetoxy- Δ^5 -ätiocholensäure in Form von weißen Tafeln ab. Diese werden abgesaugt, mit verdünnter Salzsäure und mit Wasser gewaschen und bei 105°C in der Trockenpistole getrocknet.

Ausbeute: 6,5 g = 96 %

F: 244-246°C(Z) Lit.¹⁰¹⁾:F: 238-240°C

IR(KBr)(cm⁻¹): 3400, 2920, 1780, 1725, 1250.

1.7.1. (S)-2-Methoxypropionsäurebutylester¹⁶⁶⁾

In einem 1l-Dreihalskolben mit Rührer und Rückflußkühler werden 56 ml (54,5 g = 0,38 Mol) (-)Milchsäure-n-butylester in 200 ml (456 g = 3,2 Mol) Methyljodid gelöst und 240 g Silberoxyd werden in 10 g Portionen während 6 Stunden

166) Ch. E. Wood, J. E. Such und F. Scarf, J. Chem. Soc.
123, 610 (1923).

allmählich zugesetzt. Dabei rührt man und erwärmt auf 43°C. Nach 2 Tagen werden die Silbersalze abfiltriert und mit Äther extrahiert, auch das Filtrat wird ausgeäthert. Der Äther wird am Rotationsverdampfer abgezogen.

Ausbeute 42 g = 69 %.

Kp₁₅: 74°C Lit.¹⁶⁶: Kp₁₀: 77°C

[α]_D²⁰ = -61,5° (C = 0,98; Benzol).

1.7.2. (S)-2-Methoxypropionsäure¹⁰²⁾

41,6 g (0,26 Mol) (S)-2-Methoxypropionsäurebutylester werden mit einer Lösung von 30 g Ätzkali in 80 % Äthanol 1 Stunde durch Erhitzen unter Rückfluß verseift. Der Alkohol wird abgezogen und das Salz mit verd. Salzsäure angesäuert. Die Säure wurde im Kutscher-Steudel mit Äther extrahiert.

Ausbeute 24 g = 89 %.

Kp₁₅: 92°C Lit.¹⁰²: Kp₂₀: 106°C

IR(Film): 3500 - 2500, 1725 cm⁻¹

NMR(CDCl₃): 2,02τ(COOH; S); 5,9 - 6,25τ(H-C-CH₃; Q);
6,67τ(OCH₃; S); 8,5 - 8,61τ(HC-CH₃; D).

1.8.1. (S)-2-Chlor-4-methylvaleriansäure¹⁰⁷⁾

11,5 g (0,0875 Mol) (S)-Leucin werden in 100 ml halbkonzentrierter Salzsäure gelöst und auf 0°C gekühlt. Unter heftigem Rühren werden 10 g (0,145 Mol) fein zerriebenes Natriumnitrit in kleinen Portionen eingebracht, so daß die Temperatur 0°C nicht übersteigt. Man rührt zwei Stunden bei 0°C weiter und extrahiert 2 Mal mit 100 ml

Äther. Der ätherische Extrakt wird über Calciumchlorid getrocknet und der Äther am Rotationsverdampfer abgezogen. Ausbeute 5,5 g (42 %).

Kp₁₃: 130°C Lit.¹⁶⁷⁾: Kp₃₀: 126°C

$[\alpha]_{589} = -32,7^\circ$; $[\alpha]_{578} = -33,9^\circ$; $[\alpha]_{546} = -38,3^\circ$;

$[\alpha]_{436} = -62,3^\circ$; $[\alpha]_{365} = -91,6^\circ$ ($c = 1,75$; abs. CHCl₃)

1.8.2. (S)-2-Chlorpropionsäure¹⁰⁶⁾

25 g (0,28 Mol) (S)-Alanin werden in 350 ml halbkonzentrierter Salzsäure gelöst und auf 0°C abgekühlt. Unter heftigem Rühren setzt man in kleinen Portionen frisch pulverisiertes Natriumnitrit zu. Die Reaktionstemperatur hält man zwischen 0 und 5°C. Man rührt 4 Stunden bei Zimmertemperatur weiter und extrahiert die Lösung mit 3 x 200 ml Äther; der ätherische Extrakt wird mit wenig Wasser gewaschen und über Calciumchlorid getrocknet. Der Äther wird am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand destilliert.

Ausbeute 15 g (49 %).

Kp₂₀: 90°C Lit.¹⁰⁶⁾: Kp₁₀: 77°C.

IR(Film)(cm⁻¹): 3500 - 2500, 1725.

¹H-NMR(CDCl₃): -0,2τ(COOH; S); 5,4 - 5,75τ(H-C-CH₃; Q);
8,25 - 8,36τ(H-C-CH₃; D).

1.8.3. (S)-2-Brom-3-Phenylpropionsäure¹⁰⁵⁾

26,2 g (0,16 Mol) (S)-Phenylalanin werden in 200 ml 25 % Bromwasserstoffsäure gelöst und mit einer Eiskochsalzmischung auf - 6°C abgekühlt. Dazu läßt man unter Rühren

167) P. Karrer, H. Reschofsky und W. Kaase, Helv. Chim. Acta, 30, 273 (1947).

eine konzentrierte wässrige Lösung von 12 g (0,17 Mol) Natriumnitrit im Laufe von 2 Stunden zutropfen. Das ausgeschiedene Öl wird mit 3 x 100 ml Äther extrahiert, der Ätherextrakt mit wenig Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Der Äther wird am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand fraktioniert.

Ausbeute 19,8 g = 54 %.

Kp_{0,1}: 148°C Lit.¹⁶⁸⁾: Kp_{0,2-0,4}: 133- 143°C.

IR(Film)(cm⁻¹): 3500-2500, 1725, 750, 700.

NMR(CDCl₃): - 1,13τ(COOH; S); 2,85τ(C₆H₅; M); 5,5 - 5,76τ
(H-C-CH₂; T); 6,7 - 6,81τ und 6,6 - 6,74τ
(H-C-CH₂; 2 D, die Methylenprotonen sind
diastereotop).

1.8.4. (S)-2-Chlor-3-methylbuttersäure

Zu einer Lösung von 30,6 g (0,26 Mol) (S)-Valin in 350 ml halbkonzentrierter Salzsäure läßt man unter Rühren eine konzentrierte Lösung von 31 g (0,45 Mol) Natriumnitrit langsam zutropfen. Die Reaktionstemperatur wird auf 0°C gehalten. Man rührt 3 Stunden weiter und extrahiert die Lösung mit 2 x 100 ml Äther. Der ätherische Extrakt wird über Natriumsulfat getrocknet und der Äther am Rotationsverdampfer abgezogen.

Ausbeute 17,4 g = 49 %.

Kp₁₂: 108°C Lit.¹²²⁾: Kp_{1,5}: 76 - 80°C

IR(Film)(cm⁻¹): 3500 - 2500, 1700.

[α]₅₈₉ = + 1,81°; [α]₅₇₈ = 1,98°; [α]₅₄₆ = 2,78°; [α]₄₃₆ = 9,0°;

[α]₃₆₅ = 23,9° (C = 1,76; Methanol)

Lit.¹²²⁾: [α]_D²⁷ = + 1,0° (C = 1,36; Methanol).

168) E. Fischer und H. Care, Chem. Ber. 39, 3996 (1906).

H^1 -NMR($CDCl_3$): - 1,12 τ (COOH; S); 5,69 - 5,89 τ ($H-CH(Cl)-CH$; D);
7,37 - 8,1 τ ($HC-CH(CH_3)_2$; M); 8,88 - 8,99 τ
($HC-(CH_3)_2$; D).

$C_5H_9ClO_2$ (136,58) Ber.: C 43,97 H 6,64

Gef.: C 44,35 H 6,91

1.8.5. (S)-2-Chlor-3-phenylpropionsäure¹⁰⁴⁾

Ansatz: 40 g (0,242 Mol) (S)-Phenylalanin, 350 ml halb-
konzentrierte Salzsäure, 25 g (0,36 Mol) Natrium-
nitrit

Aufarbeitung analog 1.8.4.

Ausbeute 11,7 g = 26 %.

$Kp_{0,1}$: 126°C Lit.¹⁰⁴⁾: Kp_{18} : 176-177°C.

$[\alpha]_{589} = 15,0^\circ$; $[\alpha]_{578} = 15,7^\circ$; $[\alpha]_{546} = 18,0^\circ$; $[\alpha]_{436} = 32,05^\circ$
(C = 2,746; Benzol).

IR(Film)(cm^{-1}): 3500-2500, 1710.

H^1 -NMR($CDCl_3$): - 0,43 τ (COOH; S); 2,85 τ (C_6H_5 ; M); 5,47 - 5,7 τ
(CH_2-C-H ; 2 D); 6,7 - 6,9 τ (CH_2-C-H ; zwei D;
die Methylenprotonen sind diastereotop)

1.8.6. (S)-2-Brompropionsäure¹⁰⁶⁾

50 g (0,56 Mol) (S)-Alanin werden in 700 ml 6N- Brom-
wasserstoffsäure gelöst. Bei 0°C setzt man unter heftigem
Rühren 60 g (0,87 Mol) Natriumnitrit in kleinen Portionen
zu. Nach 12 Stunden nimmt man die 2-Brompropionsäure in
Äther auf, trocknet und zieht das Lösungsmittel ab.

Ausbeute: 65,4 g = 66 %.

Kp_{0,8-1}: 73 - 75°C Lit.¹²⁶⁾: Kp₂: 80-81°C

$[\alpha]_{589} = -19,2^{\circ}$; $[\alpha]_{578} = -20,0^{\circ}$; $[\alpha]_{546} = -23,2^{\circ}$;

$[\alpha]_{436} = -45,2^{\circ}$; $[\alpha]_{365} = -85,0^{\circ}$ (C = 1,912; abs. CHCl₃).

IR(Film)(cm⁻¹): 3500 - 2500, 1700, 650 .

¹H-NMR (CDCl₃): 0,0τ (COOH; S); 5,47 - 5,82τ (H-C-CH₃; Q);

8,14 - 8,25τ (H-C-CH₃; D).

1.9.1. ⁺ 4-Phenyl-hexa-2,3-dien-2-carbonsäure

21,7 g (62 mMol) Triphenyl(1-äthoxycarbonyl-äthylid)¹⁶⁹⁾ lösen sich bei 60°C in 140 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran. Man läßt abkühlen und tropft unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluß 5,475 g (30 mMol) 2-Phenylbuttersäurechlorid (Racemat) in 20 ml abs. THF zu. Nach 1,5 Stunden ist ein weißes Salz ausgefallen. Man erwärmt 4 Stunden auf 70°C und saugt das ausgefallene Triphenyl-(1-methylcarboäthoxy)-methylphosphoniumchlorid ab. Das THF des Filtrats wird am Rotationsverdampfer abgezogen. Zum Rückstand gibt man 50 ml Methanol und eine Lösung von 1,2 g Ätznatron in 30 ml Wasser und erhitzt 2 Stunden unter Rückfluß. Danach werden die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer weitgehend abgezogen. Beim Zusetzen von 100 ml Wasser fällt Triphenylphosphinoxid aus, das abgesaugt wird. Das alkalische Filtrat wird zweimal mit 100 ml Äther extrahiert um die letzten Reste Triphenylphosphinoxid zu entfernen. Die klare wässrige Lösung überschichtet man mit 150 ml Äther und säuert mit verd.

169) H. J. Bestmann und H. Hartung, Chem. Ber. 99, 1202 (1966).

Schwefelsäure an, wobei ein weißer Niederschlag von Allencarbonsäure ausfällt, der sich beim Schütteln im Äther löst. Die ätherische Schicht wird abgetrennt, mit wenig Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Äthers hinterbleibt ein Öl, das nach kurzer Zeit kristallisiert. Man kristallisiert 2 Mal aus Äthanol: Wasser = 1: 10 um und trocknet bei 80°C an der Vakuumpumpe über P_2O_5 .

Ausbeute 4,2 g = 69 %.

F: 102 - 103°C.

IR(KBr)(cm^{-1}): 3500 - 2500, 1940 (C=C=C Streckschwingung¹⁷⁰),
1675, 1290, 1137, 750, 690.

H^1 -NMR($CDCl_3$): - 1,73 τ (COOH; S); 2,77 τ (C_6H_5 ; zentriertes M);
7,3 - 7,65 τ ($-CH_2-CH_3$; Q); 8,06 τ (=C- CH_3 ; S);
8,75 - 9,07 τ ($-CH_2-CH_2$; T).

$C_{13}H_{14}O_2$ (202,25)	Ber.	C 77,20	H 6,98
	Gef.	C 77,13	H 7,17

1.9.2. (+)-4-Phenyl-hexa-2,3-dien-2-carbonsäure

Ansatz: analog wie 1.9.1.

mit 3,1 g (17 mMol) (+)-2-Phenylbuttersäurechlorid

589 = + 28,0° (C = 2,382; Benzol)

Ausbeute 1,9 g = 56 % ; Öl

$[\alpha]_{589} = + 11,5$ (C = 38,1; Methanol)

IR($CHCl_3$)(cm^{-1}): 3500 - 2500, 1940, 1700.

1.9.3. (+)-4-Phenyl-penta-2,3-dien-2-carbonsäure

5,1 g (0,033 Mol) (+)(S)-2-Phenylpropionylchlorid

$[\alpha]_{589} = + 97,8°$ (C = 1,05; Benzol) und 21,7 g (0,062 Mol)

170) H. Wotiz und D. E. Mancuso, J. Org. Chem. 20, 207 (1957).

Triphenylphosphin(1-äthoxycarbonyläthylid)¹⁶⁹⁾ werden in 70 ml abs. THF 2 Stunden unter Stickstoff erhitzt. Das ausgefallene Salz wird abgesaugt und mit THF nachgewaschen. Das klare Filtrat wird am Rotationsverdampfer von THF befreit. Den Rückstand löst man in 50 ml Äthanol, gibt 20 ml 2N-NaOH hinzu und erhitzt 2 Stunden unter Rückfluß. Beim Zusetzen von 200 ml Wasser fällt Triphenylphosphinoxid aus, das abgesaugt wird. Das Filtrat wird 2 Mal mit 150 ml Äther extrahiert. Die wässrige Phase wird mit verd. Schwefelsäure angesäuert und mit 2 x 150 ml Äther extrahiert. Der Ätherextrakt wird über $MgSO_4$ getrocknet und der Äther am Rotationsverdampfer abgezogen. Das zurückbleibende Öl kristallisiert schnell.

$[\alpha]_{589} = + 12,5^{\circ}$; $[\alpha]_{578} = + 13,0^{\circ}$; $[\alpha]_{546} = + 15,0^{\circ}$;

$[\alpha]_{436} = + 27,4^{\circ}$ ($C = 2,47$; Äthanol)

ORD-Kurve S. 31 (in Methanol)

Die Säure kann aus Methanol-Wasser bei $75^{\circ}C$ umkristallisiert werden. Farblose Nadeln F: $108-109^{\circ}C$ Lit.¹⁰⁸⁾: F: $106-109^{\circ}C$
IR(KBr) (cm^{-1}): 3500 - 2500, 1930, 1670.

H^1 -NMR($CDCl_3$): - 1,23 τ (COOH; S); 2,70 τ (C_6H_5 ; M); 7,88 τ -
($\underline{CH_2}$ - $C-C_6H_5$; S); 8,09 τ ($\underline{CH_2}$ -C-COOH; S)

Vgl. S. 30.

$C_{12}H_{12}O_2$ (188,23) ber. C 76,57 H 6,43
gef. C 76,43 H 6,44

1.10.1. (S)-2-Brompropionylchlorid¹²⁷⁾

56,4 g (0,369 Mol) (S)-2-Brompropionsäure werden mit 31 ml

frisch destilliertem Thionylchlorid unter Feuchtigkeitsausschluß 4 Stunden auf 60°C erwärmt, anschließend wird fraktioniert.

Ausbeute 47,2 g = 75 %

Kp₃₅: 47°C Lit.¹²⁶: Kp₁₂: 27°C

IR(Film): 1760, 700 cm⁻¹.

H¹-NMR(CDCl₃): 5,25 - 5,6τ(H-C-CH₃; Q); 8,07 - 8,19τ
(H-C-CH₂; D).

[α]₅₈₉ = -14,8°; [α]₅₇₈ = -16,1°; [α]₅₄₆ = -19,1°

[α]₄₃₆ = -44,1°; [α]₃₆₅ = -110,7° (C = 0,838; abs. CHCl₃).

ORD- und CD-Kurve S. 47 .

1.10.2. (S)-2-Brompropionsäureäthylester¹²⁶⁾

Zu 46 g (0,268 Mol) (S)-2-Brompropionylchlorid läßt man unter Feuchtigkeitsausschluß 17,5 ml (0,3 Mol) absolutes Äthanol bei 15°C langsam zutropfen. Nach einigen Stunden nimmt man mit kaltem Äther auf und wäscht bei 1°C mit Wasser, verd. Natriumhydrogencarbonatlösung und wieder mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Der Äther wird abgezogen.

Ausbeute 46,3 g = 96 %

Kp₁₈: 58°C Lit.¹²⁶: Kp₃₈: 75 - 77°C

IR(Film): 1730 cm⁻¹

H¹-NMR (CDCl₃): 5,53 - 6,02τ(H-C-CH₃ und -CH₂-CH₃; M);
8,15 - 8,27τ(H-C-CH₃; D); 8,62-8,85τ(CH₂-CH₃; T).

[α]₅₈₉ = -21,6°; [α]₅₇₈ = -22,7°; [α]₅₄₆ = -26,3°; [α]₄₃₆ = -50,2°;

[α]₃₆₅ = -94,0° (C = 2,924; CHCl₃).

1.10.3. (R)-2-(2.4.5.-Trichlorphenoxy)propionsäureäthylester

23,6 g (0,13 Mol) (S)-2-Brompropionsäureäthylester werden in 50 ml Aceton gelöst. Dazu gibt man 32,9 g (0,15 Mol) Natrium-(2.4.5.Trichlor)phenolat und erhitzt 12 Stunden unter Rückfluß. Das ausgefallene Natriumbromid wird abgesaugt und das Aceton des Filtrats abgezogen.

Ausbeute 18,8 g (48,5 %).

Kp_{0,05}: 93 - 95°C

IR(Film): 1725 cm⁻¹

NMR (CDCl₃): 2,68 und 3,2τ (phenylische Protonen; 2S);
 5,2 - 5,55τ (H-C-CH₃; Q); 5,67 - 6,03τ (CH₂-CH₃; Q); 8,33 - 8,44τ (HC-CH₃; D);
 8,65 - 8,9τ (CH₂-CH₃; T).

C ₁₁ H ₁₁ Cl ₃ O ₃ (297,58)	ber.	C 44,40	H 3,73
	gef.	C 44,56	H 3,95

[α]₅₈₉ = + 20,9°; [α]₅₇₈ 22,1°; [α]₅₄₆ = 25,4°; [α]₄₃₆ = 47,2°;
 [α]₃₆₅ = 89,5° (c = 2,128; CHCl₃).

1.10.4. (+)(R)-2-(2.4.5.Trichlorphenoxy)propionsäure

10,5 g (0,0353 Mol) (R)-2-(2.4.5.Trichlorphenoxy)propionsäureäthylester, 20 ml Äthanol und eine Lösung von 0,18 g NaOH in 20 ml Wasser werden unter magnetischem Rühren 5 Stunden unter schwachem Rückfluß erhitzt. Man zieht den Äthylalkohol am Rotationsverdampfer ab, überschichtet mit Äther und säuert mit verd. Salzsäure an. Der ätherische

Extrakt wird über Magnesiumsulfat getrocknet und der Äther wird am Rotationsverdampfer abgezogen.

Ausbeute 7,5 g = 79 %.

$[\alpha]_{589} = + 25,9^{\circ}$; $[\alpha]_{578} = 27,1^{\circ}$; $[\alpha]_{546} = 30,9^{\circ}$; $[\alpha]_{436} = 55,2^{\circ}$;
 $[\alpha]_{365} = 99,0^{\circ}$ ($C = 1,33$; Aceton) optische Reinheit = 43 %.

Man kristallisiert aus Aceton-Wasser bei 75° um. Beim Umkristallisieren reichert sich der optisch aktive Anteil im Filtrat an, aus dem farblose Nadeln auskristallisieren.

F: $174 - 176^{\circ}C$ Lit.¹⁷¹⁾; F: $177 - 178^{\circ}C$ (Racemat)

$[\alpha]_{589} = + 53,7^{\circ}$; $[\alpha]_{578} = 56,2^{\circ}$; $[\alpha]_{546} = 64,4^{\circ}$; $[\alpha]_{436} = 116,8^{\circ}$;
 $[\alpha]_{365} = 211,7^{\circ}$ ($C = 1,722$; Aceton)

$[\alpha]_{589} = + 36,8^{\circ}$; $[\alpha]_{578} = 38,9^{\circ}$; $[\alpha]_{546} = 44,8^{\circ}$; $[\alpha]_{436} = 82,5^{\circ}$;
 $[\alpha]_{365} = 153,5^{\circ}$ ($C = 1,0$; Methanol).

Daraus folgt: $[M]_{589} = 99,93^{\circ}$ ($C = 1,0$; Methanol). Das entspricht einer optischen Reinheit von 90 %.

Lit.¹⁷²⁾: $[M]_{589} = 110^{\circ}$ ($C = 0,067$; Methanol).

IR(KBr)(cm^{-1}): 3500 - 2500, 1700.

NMR(CD_3)₂CO: 2,5 und 2,9 τ (phenylische Protonen; zwei S);
4,4 - 5,3 τ (COOH; breites S); 4,86 - 5,2 τ
($\underline{H-C-CH_3}$; Q); 8,35 - 8,46 τ ($\underline{H-C-CH_3}$; D).

Vgl. S. 33 .

$C_9H_7Cl_3O_3$ (269,53)	Ber.	C 40,11	H 2,62
	Gef.	C 39,80	H 2,79

171) P. W. Zimmermann, Ind. eng. Chem. 35, 597 (1943).

172) B. Sjöberg, Arkiv Kemi 15, 468 (1960).

1.10.5. [±] (2.4.5. Trichlorphenoxy)propionsäureäthylester

Reaktion analog 1.10.3.

Ansatz: 21,95 (0,1 Mol) Natrium-(2.4.5.Trichlor)phenolat,
13,1 ml (18,1 g = 0,1 Mol) 2-Brompropionsäure-
äthylester. 24 Stunden Rückfluß.

Ausbeute: 16 g = 54 %. Kp, IR und NMR identisch mit 1.10.3.

1.10.6. [±] 2-(2.4.5.Trichlorphenoxy)propionsäure

Reaktion analog 1.10.4.

Ansatz: 15,3 g (0,0515 Mol) 2-(2.4.5.Trichlorphenoxy)-
propionsäureäthylester; 2,8 g (0,07 Mol) Ätz-
natron, 30 ml Wasser, 25 ml Äthylalkohol

Ausbeute: 10,9 g = 79 %

F: 176 - 177°C Lit.¹⁷¹⁾:F: 177-178°C.

IR und NMR identisch mit 1.10.4.

2. Darstellung optisch aktiver Carbonsäurechloride

2.1.1. (S)-N-Phthaloylphenylalanylchlorid¹¹⁵⁾

Unter Feuchtigkeitsausschluß wird eine Mischung von
15,1 g (0,058 Mol) (S)-N-Phthaloylphenylalanin und 12,5 g
(0,06 Mol) PCl_5 in 200 ml absolutem Benzol eine Stunde
auf 50 - 55°C erwärmt. Das überschüssige Phosphorpenta-
chlorid wird schnell abgesaugt. Benzol und Phosphoroxy-
chlorid werden abgezogen und der Rückstand aus abs. Benzol-
abs. Petroläther umkristallisiert.

Ausbeute 13,6 g = 85 %.

F: 82°C Lit.¹¹⁵⁾: F: 84°C

IR(KBr)(cm⁻¹): 1775, 1710, 1385.

$[\alpha]_{589} = -202 \pm 0,5^{\circ}$; $[\alpha]_{578} = -211^{\circ}$; $[\alpha]_{546} = -244^{\circ}$; $[\alpha]_{436} = -455^{\circ}$
 $[\alpha]_{365} = -800^{\circ}$ (C = 0,7; abs. Benzol).

2.1.2. (S)-N-Phthaloylvalylchlorid¹¹⁷⁾

Reaktion analog 2.1.1.

Ansatz: 25 g (0,12 Mol) Phosphorpentachlorid, 29 g (0,117 Mol)

(S)-N-Phthaloylvalin. Umkristallisieren aus

abs. Benzol-Petroläther = 1 : 5.

Ausbeute: 23,2 g = 74 %.

F: 118°C F_{Lit.}¹¹⁷⁾: 121°-122°C.

IR(KBr): 1785, 1720, 1375 cm⁻¹.

$[\alpha]_{589} = -94,5 \pm 0,5^{\circ}$; $[\alpha]_{578} = -100,1^{\circ}$; $[\alpha]_{546} = -114,1^{\circ}$;

$[\alpha]_{436} = -211,9^{\circ}$; $[\alpha]_{365} = -345,5^{\circ}$ (C = 1,76; abs. Benzol)

ORD-Kurve: negativer starker Cottoneneffekt mit Tal bei
272 nm und schwächere positive Cottoneneffekte
bei 330 und 316 nm.

2.1.3. (S)-N-Phthaloylleucylchlorid¹²⁵⁾

8 g (0,0307 Mol) (S)-N-Phthaloylleucin und 6 g (0,05 Mol)

frisch destilliertes Thionylchlorid werden 3 Stunden

unter Feuchtigkeitsausschluß auf 45°C erwärmt. Das über-

schüssige Thionylchlorid wird abgezogen. Das (S)-N-Phthaloyl-

leucylchlorid bleibt als Öl zurück. Ausbeute quantitativ.

IR(Film): 1780, 1720 cm⁻¹.

NMR(CDCl₃): 2,08τ (C₆H₄; zentriertes M); 4,7 - 4,96 τ

(H-C-CH₂; zwei D; die Methylenprotonen sind

wegen dem benachbarten Chiralitätszentrum

diastereotop); 7,35 - 8, 8 $\llcorner$ (HC-CH₂-CH(CH₃)₂);
8,8 - 9,2 $\llcorner$ (CH(CH₃)₂; D).

$[\alpha]_{589} = -49,5^{\circ}$; $[\alpha]_{578} = -52,5^{\circ}$; $[\alpha]_{546} = -59,5^{\circ}$; $[\alpha]_{436} = -101,5^{\circ}$;

(C = 1,76; Benzol).

ORD- und CD-Kurve S. 48,49.

2.2. (-)-Camphersäuredichlorid¹¹⁶⁾

113,2 g (0,54 Mol) Phosphorpentachlorid werden mit abs. Petroläther bedeckt; dazu gibt man 50,3 g (0,26 Mol) (+)-Camphersäure. Mit einem CaCl₂-Rohr schließt man Luftfeuchtigkeit aus. Man läßt über Nacht stehen und erwärmt auf dem Wasserbad bis die HCl-Entwicklung aufhört. Petroläther und Phosphoroxychlorid werden abgezogen. Nach dem schnellen Filtrieren durch Glaswolle wird das Campherylchlorid destilliert.

Ausbeute 54 g = 87 %.

Kp₃₈: 168 - 170°C Lit.¹¹⁶⁾ Kp₁₂: 136-139°C

IR(Film): 1750 - 1800 cm⁻¹

$[\alpha]_{589} = -11,7$ (C = 1; abs. Benzol)

Die ORD-Kurve zeigt einen negativen Cottoneneffekt mit Tal bei 272 nm und Gipfel bei 227 nm, dem in der CD-Kurve ein negativer Cottoneneffekt bei 245 nm entspricht.

2.3.1. (2R:3R)-Diacetoxyweinsäuremethylesterchlorid¹¹⁹⁾

47,5 g (0,192 Mol) (2R:3R)-Diacetoxyweinsäuremonomethylester werden mit 50 ml (82 g = 0,69 Mol) frisch über Leinöl destilliertem Thionylchlorid 3 Stunden unter Feuchtigkeitsausschluß auf 60°C erwärmt. Das überschüssige

Thionylchlorid wird abdestilliert und das Säurechlorid aus absolutem Diisopropyläther umkristallisiert.

Ausbeute 45 g = 88 %.

F: 109°C Lit.¹¹⁹): 110°C

NMR(CDCl₃): 4,05 - 4,37(-CH-CH; M); 6,237(O-CH₃; S);
7,827(O=C-CH₃; S).

[α]₅₈₉ = - 32,1° (C = 1,5; abs. CHCl₃).

2.3.2. (2R:3R)-Diacetoxyweinsäureisobutylesterchlorid¹⁰⁰⁾

Darstellung: analog 2.3.1.

Ausbeute: 21 g = 71 %.

Kp_{1,5}: 130°C Lit.¹⁰⁰): Kp_{6,5}: 147°C

IR(Film): 2950, 1700 - 1800 cm⁻¹

NMR(CDCl₃): 4,05 - 4,357(HC-CH; M); 5,96 - 6,067
(OCH₂-CH; D); 7,5 - 8,47(H-C(CH₃)₂-CH₂; M);
7,837(O=C-CH₃; S); 9,04 - 9,147(HC(CH₃)₂; D).

[α]₃₆₅ = -30,6 ± 0,4° (C = 3,02; abs. CHCl₃).

2.4. (S)-2-Methoxypropionylchlorid¹²⁷⁾

Zu 21 g (0,2 Mol) (S)-2-Methoxypropionsäure gibt man 18 ml (30 g = 0,25 Mol) Thionylchlorid und erhitzt eine halbe Stunde unter Rückfluß. Anschließend wird fraktioniert.

Ausbeute: 13 g = 53 %.

Kp₄₂: 40 - 41°C Lit.¹²⁷): Kp₅₂: 46 - 49°C.

IR(Film): 1730 cm⁻¹

NMR(CDCl₃): 5,7 - 6,17(HC-CH₃; Q); 6,587(OCH₃; S)
8,45 - 8,557(HCCH₂; D)

[α]₅₈₉ = -60,0° (C = 0,92; abs. Benzol).

2.5. 3B-Acetoxy- Δ^5 -ätiocholensäurechlorid¹²⁰⁾

6,3 g (0,0175 Mol) 3-B-Acetoxy- Δ^5 -ätiocholensäure und 20 ml (33,4 g) Thionylchlorid läßt man 4 Stunden bei Raumtemperatur reagieren. Das überschüssige Thionylchlorid wird unter Feuchtigkeitsausschluß im Vakuum abdestilliert. Zurück bleibt das kristalline Säurechlorid.

Ausbeute 6,5 g = 98%. F: 266°C(Z).

IR(KBr)(cm⁻¹): 1780, 1725, 1230, 762.

[α]₅₈₉ = - 29,4°(C = 0,74; abs. THF)

Die ORD-Kurve in Cyclohexan zeigt einen positiven Cotton-effekt mit Gipfel bei 268 nm und Schultern bei 275 und 261 nm.

2.6.1. (3R)-Kohlensäurementhylesterchlorid¹²⁹⁾

Zu 30 g (0,192 Mol) (-)-Menthol werden unter Kühlung mit einer Kältemischung 24 g (0,242 Mol) Phosgen geleitet, wobei sich die Mentholkristalle sehr bald verflüssigen. Man läßt die Reaktionsmasse über Nacht stehen und destilliert unter vermindertem Druck.

Ausbeute 37,6 g (88%).

Kp₁₅: 109°C Lit.¹²⁹⁾: Kp₁₂: 105 - 106°C

IR(Film): 1770 cm⁻¹.

[α]₅₈₉ = -60,5°(C = 6,215; abs. CHCl₃).

2.6.2. (1R)-Menthyloxy -acetylchlorid¹³⁰⁾

Zu 19,8 ml (32,5 g = 0,273 Mol) Thionylchlorid läßt man 12,5 g (0,058 Mol) 1-Menthoxyessigsäure¹³⁰⁾ zutropfen. Das Reaktionsgemisch wird unter Feuchtigkeitsausschluß

5 Stunden unter schwachem Rückfluß erhitzt. Das überschüssige Thionylchlorid wird abdestilliert und der Rückstand unter vermindertem Druck destilliert.

Ausbeute: 11,2 g = 83 %.

$Kp_{0,3}$: 79 - 81°C Lit.¹³⁰⁾: Kp_3 : 117 - 120°C.

IR(Film)(cm^{-1}): 1800, 1130, 930, 750

NMR ($CDCl_3$): 5,57(OCH_2 -; S); 6,5 - 6,95(M); 7,4 - 9,4(M).

$C_{12}H_{21}ClO_2$ (232,76) ber. C 61,92 H 9,09

gef. C 62,19 H 9,36

$[\alpha]_{589} = -91,7^\circ$; $[\alpha]_{578} = -95,0^\circ$; $[\alpha]_{546} = -103,7^\circ$; $[\alpha]_{436} = -176,5^\circ$;

$[\alpha]_{365} = -264,4^\circ$ (C = 0,95; abs. $CHCl_3$).

2.7. (S)-Tosylpyroglutamylchlorid¹²⁴⁾

43,6 g (0,21 Mol) Phosphorpentachlorid gibt man zu einer Suspension von 21,5 g (0,0715 Mol) (S)-N-Tosylglutaminsäure in 140 ml abs. Äther. Zunächst kühlt man die Reaktion mit einem Eisbad auf 0°C; gegen Ende der Reaktion läßt man die Mischung auf Zimmertemperatur erwärmen. Der Überschuß an PCl_5 wird abgesaugt und das Filtrat wird mit 300 ml abs. Petroläther verdünnt. Über Nacht fallen farblose, zentimeterlange Nadeln aus.

Ausbeute 18,1 g (84 %).

F: 78 - 79°C Lit.¹²⁴⁾: F: 71-74°C

NMR($CDCl_3$): 2,0 - 2,15(und 2,63 - 2,76(phenylische Protonen, 2 D); 4,75 - 5,25($HCOCH_2$; M); 7,2 - 8,0($-CH_2-CH_2-$; M).

$[\alpha]_{589} = -39,5^\circ$; $[\alpha]_{578} = -41,1^\circ$; $[\alpha]_{546} = -46,7^\circ$; $[\alpha]_{436} = -73,3^\circ$;

$[\alpha]_{365} = -97,8^\circ$ (C = 0,652; abs. $CHCl_3$).

2.8.1. (R)-2-Acetoxypropionylchlorid⁹⁸⁾

37 g (0,28 Mol) (-)(R)-2-Acetoxypropionsäure läßt man unter Feuchtigkeitsausschluß mit 26 ml (42 g = 0,35 Mol) frisch destilliertem Thionylchlorid 3 Stunden unter schwachem Rückfluß reagieren. Das überschüssige Thionylchlorid wird abgezogen und anschließend wird das Säurechlorid destilliert.

Ausbeute 33 g (79%).

Kp₁₅: 57-59°C Lit.⁹⁸⁾: Kp₂₂ : 78°C

NMR(CDCl₃): 4,65 - 5,07(H-C-CH₃; Q); 7,88(O=C-CH₃; S);
8,36 - 8,48(HC-CH₃; D).

[α]₅₈₉ = - 5,5°^{a)}; [α]₅₇₈ = - 5,5°; [α]₅₄₆ = - 5,8°; [α]₄₃₆ = -3,04°;

[α]₃₆₅ = + 16,9° (C = 1,12; abs. Benzol).

ORD- und CD-Kurve S. 50.

2.8.2. (R)-2-Benzoyloxypropionylchlorid⁹⁹⁾¹²⁶⁾

50,6 g (0,56 Mol) vakuumdestillierte (R)(-)-Milchsäure und 84 g (0,6 Mol) Benzoylchlorid werden unter Feuchtigkeitsausschluß 1 Stunde lang auf 100°C erhitzt. Auf die Isolierung der (R)-2-Benzoyloxypropionsäure wird verzichtet, weil sich die im Reaktionsgemisch befindliche Benzoesäure nicht leicht abtrennen läßt. Zum Reaktionsgemisch gibt man 80 g (0,67 Mol) Thionylchlorid und erwärmt 3 Stunden auf 50°C. Anschließend wird fraktioniert.

Ausbeute 36 g = 30 %.

a) Im Gegensatz zur Literatur K. Freudenberg u. L. Markert, Ber. dtsh. chem. Ges. 60, 2447 (1927) ; dort soll aus (-)(R)-Milchsäure (+)-R-2-Acetoxypropionylchlorid entstehen.

Kp₁₅: 136°C Lit.¹²⁶): Kp₁₂: 135 - 137°C.

NMR(CDCl₃): 1,8 - 2,8τ(C₆H₅; M); 4,4 - 4,8τ(H -C-CH₃; Q);
8,25 - 8,36τ(HC-CH₃; D).

Interessanterweise dreht (R)-2-Benzoyloxypropionylchlorid in unverdünntem Zustand negativ, während es in benzolischer Lösung rechtsdrehend ist.

[α]₅₈₉ = +1,77°; [α]₅₇₈ = 1,89°; [α]₅₄₆ = 2,16°; [α]₄₃₆ = 4,55°;
[α]₃₆₅ = 9,5° (C = 2,54; abs. Benzol).

2.9. (+)(1S:2R)-cis-1-Methyl-2-phenylcyclopropan-carbonsäurechlorid

Zu 0,2 g (1,14 mMol) cis-1-Methyl-2-phenylcyclopropan-carbonsäure [α]₅₈₉ = + 131,5° (C = 0,235; abs. Benzol) (84,5 % optische Reinheit) gibt man 1 ml (13,8 mMol) frisch destilliertes Thionylchlorid. Die Lösung wird 4 Stunden unter Feuchtigkeitsausschluß auf 50° erwärmt.

Das überschüssige Thionylchlorid wird abgezogen. Farblose Flüssigkeit. Ausbeute quantitativ.

Massenspektrum: m/e = 196, 194, 159, 144, 131, 115, 91, 69.

[α]₅₈₉ = + 135°; [α]₅₇₈ = 141,7°; [α]₅₄₆ = 162,8°; [α]₄₃₆ = 298,2°;
[α]₃₆₅ = 521° (C = 1,275; abs. Benzol).

2.10.1. (S)-2-Chlor-4-methylvaleriansäurechlorid¹²³⁾

Zu 2,8 g (0,0186 Mol) 2-Chlor-4-Methylvaleriansäure gibt man 3,8 g (0,03 Mol) Oxalylchlorid. Nach 12 Stunden Stehen bei Zimmertemperatur unter Feuchtigkeitsausschluß wird

a) Vor der Umsetzung mit ⁺ Benzylidenmethylphenyl-n-propylphosphoran wurde das Säurechlorid nicht destilliert.

2 Stunden auf 40°C erwärmt. Das überschüssige Oxalylchlorid wird im Vakuum abgezogen, anschließend wird destilliert.

Ausbeute: 1,3 g (41,5 %).

Kp₁₈: 68 - 70°C Lit.¹²³: Kp₁₁: 59°C.

IR(Film): 1770 cm⁻¹

NMR (CDCl₃): 5,33 - 5,56τ(HC-CH₂; T); 7,8-8,5τ(M); 8,6-9,2τ(M).

[α]₅₈₉ = -9,8°; [α]₅₇₈ = -10,7°; [α]₅₄₆ = -10,7°; [α]₄₃₆ = -4,3°;

[α]₃₆₅ = + 32,0° (c = 0,56 ; abs. CHCl₃)

ORD- und CD-Kurve S. 44 .

2.10.2. (S)-2-Brom-3-phenylpropionylchlorid¹⁰⁵⁾

19,4 g (0,093 Mol) Phosphorpentachlorid läßt man unter Kühlung und unter Feuchtigkeitsausschluß mit einer Lösung von 19,4 g (0,085 Mol) (S)-2-Brom-3-Phenylpropionsäure in absolutem Äther reagieren. Das überschüssige Phosphorpentachlorid wird abgesaugt, anschließend wird fraktioniert.

Ausbeute: 20,3 g (96%).

Kp_{0,2} = 69°C Lit.¹⁰⁵: Kp_{0,25}: 90°C

IR(Film): 1790 cm⁻¹

NMR(CDCl₃): 2,75τ(C₆H₅; M); 5,2 - 5,44τ(H-C-CH₂; T);

6,51 - 6,73τ(H-C-CH₂; 2 D; die Methylenprotonen sind diastereotop).

ORD- und CD-Kurve S. 46, 47.

2.10.3. (S)-2-Chlorpropionylchlorid¹⁰⁶⁾

3,4 g (0,0284 Mol) (S)-2-Chlorpropionsäure läßt man mit 4,75 g (0,04 Mol) frisch destilliertem Thionylchlorid 12

Stunden bei Zimmertemperatur unter Feuchtigkeitsausschluß stehen und erwärmt 3 Stunden auf 50°C. Anschließend wird fraktioniert. Ausbeute: 2,3 g = 64 %.

Kp: 110°C Lit.¹⁰⁶⁾: Kp₁₀₀: 53°C

IR(Film): 1775 cm⁻¹

NMR(CDCl₃): 5,2 - 5,54τ(H-C-CH₃; Q); 8,15 - 8,26τ(H-C-CH₂; D)

[α]₅₈₉ = + 6,2°; [α]₅₄₆ = 6,6°; [α]₄₃₆ = 14,6°; [α]₃₆₅ = 26,3°

(C = 1,26; abs. CHCl₃)

ORD- und CD-Kurve S. 46,48.

2.10.4. (S)-2-Chlor-3-methylbuttersäurechlorid¹²²⁾

17 g (0,125 Mol) (S)-2-Chlor-3-methylbuttersäure werden unter Feuchtigkeitsausschluß mit 13 ml Thionylchlorid 3 Stunden auf 60°C erwärmt; anschließend wird fraktioniert.

Ausbeute: 14 g = 72 %.

Kp₁₃: 42°C Lit.¹⁷³⁾: Kp: 148-149°C

IR(Film): 1780 cm⁻¹

NMR(CDCl₃): 5,6 - 5,7τ(ClCH-CH; D); 7,24 - 7,9τ(H-C-CH(CH₃)₂; M); 8,89 - 9,06τ(HC(CH₃)₂; zwei D; beim Säurechlorid ist im Gegensatz zur Säure Diastereotopie zu beobachten)

[α]₅₈₉ = 36,6°; [α]₅₇₈ = 38,6°; [α]₅₄₆ = 45,9°; [α]₄₃₆ = 99,8°;

[α]₃₆₅ = 214,8°; (C = 1,30; abs. CHCl₃).

ORD- und CD-Kurve S. 43, 45.

2.10.5. (S)-2-Chlor-3-phenylpropionylchlorid

4,1 g (0,0218 Mol) (S)-2-Chlor-3-phenylpropionsäure

173) M. L. Servais, Rec. d. trav. chim. d. Pays-Bas
20, 53 (1901).

werden mit 3 ml frisch destilliertem Thionylchlorid unter Feuchtigkeitsausschluß 4 Stunden auf 50°C erwärmt. Das überschüssige Thionylchlorid wird unter vermindertem Druck abgezogen und der Rückstand destilliert.

Ausbeute 2,7 g = 61 %.

Kp_{0,4} : 78°C

IR(Film): 1770 cm⁻¹.

NMR(CDCl₃): 2,8τ(C₆H₅; M); 5,21 - 5,45τ(H-C-CH₂; 2 D);
6,6 - 6,8τ(H-C-CH₂; 2D; die Methylenprotonen
sind diastereotop)

[α]₅₈₉ = 7,8°; [α]₅₇₈ = 8,0°; [α]₅₄₆ = 9,3°; [α]₄₃₆ = 17,0°;

[α]₃₆₅ = 30,0° (C = 1,344; abs. CHCl₃).

ORD- und CD-Kurve S. 43, 45.

2.11.1. (S)-2-Phenylpropionylchlorid¹²⁸⁾

6 g (0,04 Mol) (S)-Hydratropasäure und überschüssiges frisch destilliertes Thionylchlorid werden unter Feuchtigkeitsausschluß 4 Stunden auf 50°C erwärmt. Das überschüssige Thionylchlorid wird unter vermindertem Druck abgezogen.

Ausbeute: 5,2 g = 77 %.

Kp₁₆: 102°C Lit.¹²⁸⁾; Kp₁₀: 81 - 83°C.

IR(Film): 1770 cm⁻¹

NMR(CDCl₃): 2,8τ(C₆H₅; M); 5,8 - 6,15τ(H-C-CH₃; Q);
8,42 - 8,54τ(H-C-CH₃; D).

[α]₅₈₉ = 97,8°; [α]₅₇₈ = 102,6°; [α]₅₄₆ = 120,0°; [α]₄₃₆ = 237,8°

[α]₃₆₅ = 480° (C = 1,05; abs. Benzol).

ORD- und CD-Kurve S. 38, 39.

2.11.2. (R)- α -Isopropylphenylacetylchlorid¹²¹⁾

7,95 g (0,0447 Mol) (R)- α -Isopropylphenylelessigsäure läßt man unter Feuchtigkeitsausschluß mit 5 ml (0,06 Mol) Thionylchlorid über Nacht bei Zimmertemperatur stehen und erwärmt anschließend 3 Stunden auf 50°C. Das überschüssige Thionylchlorid wird abgezogen und der Rückstand destilliert.

Ausbeute: 8,0 g (91 %).

Kp₂: 82°C Lit.¹²¹⁾: Kp₁₃: 125°C

IR(Film): 1775 cm⁻¹

NMR(CDCl₃): 2,67 τ (C₆H₅; M); 6,24 - 6,42 τ (H-C(C₆H₅)-C-H; D);
7,26 - 7,95 τ (HC-CH(CH₃)₂; M); 8,85 - 8,95 τ
und 9,25 - 9,35 τ (H₂C-CH-CH₃; zwei D; die

Methylgruppen sind diastereotop) Vgl. S. 52.

[α]₅₈₉ = - 64,8°; [α]₅₇₈ = - 68,4°; [α]₅₄₆ = - 79,9°;

[α]₄₃₆ = - 162°; [α]₃₆₅ = -337° (C = 1,46; abs. CHCl₃).

ORD- und CD-Kurve S. 37, 39.

2.12.1. (S)-Trifluormethylphenylacetylchlorid²³⁾

0,65 g (3,18 mMol) (R)-Trifluormethylphenylelessigsäure [α]₅₈₉ = -76,9°(CHCl₃) werden mit 10 ml frisch destilliertem Thionylchlorid unter Feuchtigkeitsausschluß 5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das überschüssige Thionylchlorid wird im Vakuum abgezogen. Ausbeute quantitativ.

IR(Film): 1775 cm⁻¹

H¹-NMR(CDCl₃): 2,65 τ zentriert (C₆H₅; S); 5,16 - 5,5 τ
(H-C-CF₃; Q).

$[\alpha]_{589} = -100,5^{\circ}$; $[\alpha]_{578} = -105,9^{\circ}$; $[\alpha]_{546} = -123,6^{\circ}$;

$[\alpha]_{436} = -249^{\circ}$; $[\alpha]_{365} = -494^{\circ}$ ($c = 1,22$; abs. CHCl_3).

ORD- und CD-Kurve S. 40, 42.

3.1. Dibenzyl-methyl-phenyl-phosphoniumjodid¹³²⁾¹³³⁾

Zu einer Lösung von Benzylmagnesiumchlorid, die aus 35,7g (1,47 g-Atome) Magnesium, 167 ml (184 g = 1,47 Mol) Benzylchlorid und 950 ml absolutem Äther hergestellt wird, läßt man unter Stickstoff und Eiskühlung vorsichtig eine Lösung von 94 ml (125,5 g = 0,7 Mol) Dichlorphenylphosphin in 150 ml absolutem Äther unter Rühren innerhalb von 4 Stunden zutropfen. Danach erhitzt man die Mischung eine Stunde unter Rückfluß und läßt sie 15 Stunden bei Raumtemperatur mit einem Quecksilberventil verschlossen stehen. Vorsichtig hydrolysiert man mit 300 ml Wasser und 250 ml einer 20 % Ammoniumchloridlösung. Die Ätherphase wird abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und unter Stickstoff mit 88 ml (200 g = 1,47 Mol) Methyljodid versetzt. Nach 2 Tagen kann man 266 g (88%) leicht verunreinigtes Jodid vom Schmelzpunkt $201 - 205^{\circ}\text{C}$ absaugen, das sich aus Äthanol: Essigester = 3 : 1 umkristallisieren läßt.

Ausbeute: 244 g (82%).

F: $207 - 208^{\circ}\text{C}$ Lit.¹³³⁾: F: $207 - 208^{\circ}\text{C}$

3.2. $\pm$ Benzyl-methyl-phenyl-n-propylphosphoniumbromid¹³³⁾

Zu einer Suspension von 108 g (0,25 Mol) von fein gepulvertem Dibenzylmethylphenylphosphoniumjodid in 900 ml absolutem Tetrahydrofuran gibt man 9,5 g (0,25 Mol) Lithiumalanat. Die Mischung wird 2 Tage unter schwachem Rückfluß erhitzt, das meiste Tetrahydrofuran (750 ml) wird abdestilliert und der Rückstand wird vorsichtig unter Kühlung mit 950 ml einer 20 % Natriumkaliumtartratlösung zersetzt. Die Mischung wird dreimal mit 400 ml Äther extrahiert und die vereinigten Ätherextrakte werden über Natriumsulfat getrocknet. Der Äther wird unter Stickstoff abdestilliert und zum Rückstand fügt man 70 ml Acetonitril und 57 ml (74 g = 0,6 Mol) Propylbromid und erhitzt 60 Stunden; die Apparatur wird dabei mit einem Quecksilberventil abgeschlossen. Das Phosphoniumbromid wird nach dem Erkalten mit Essigester/Äther gefällt und im Hochvakuum bei 80°C getrocknet. Ausbeute: 67,5 g (80%).
F: 185°C Lit.¹³³⁾: F: 185°C.

4. Umsetzung von $\pm$ Benzyliden-methyl-phenyl-n-propylphosphoran mit optisch aktiven Säurechloriden im Molverhältnis 2 : 1

In ein 250 ml Schlenkrohr kondensiert man etwa 100 ml trockenen Ammoniak. (Kühlfalle mit flüssiger Luft). Dazu gibt man 0,5 g Natrium, das sich unter Blaufärbung löst. Nach Zugabe von katalytischen Mengen Eisen-III-nitrat

bildet sich unter Wasserstoffentwicklung Natriumamid⁷⁵⁾¹⁷⁴⁾, dabei schlägt die Farbe in Grau um. Unter Rühren mit einem Magnetrührer setzt man 6.76 g (20 mMol) trockenes und fein pulverisiertes Benzyl-methyl-phenyl-n-propylphosphoniumbromid zu. Nach 15 Stunden ist das Ammoniak über ein Quecksilberventil abgedampft. Der Rückstand wird mit 150 ml absolutem Tetrahydrofuran ausgekocht und das unlösliche Natriumbromid wird durch eine Stickstofffritte abgesaugt. Zum Filtrat läßt man unter magnetischem Rühren bei 20 - 25°C eine Lösung von 10 mMol optisch aktivem Säurechlorid in 30 ml abs. Tetrahydrofuran zutropfen. (Für Reihenversuche bewahrt man die Ylidlösung unter Stickstoff in einer Stickstoffbürette auf und entnimmt zur Umsetzung eine Lösung von 4 mMol Ylid, zu der man 2mMol optisch aktives Säurechlorid tropfen läßt).

Dabei schlägt die orangerote Farbe des Benzylidenphosphorans in die gelbe Farbe des acylierten Ylids um und Benzylmethylphenyl-n-propylphosphoniumchlorid fällt aus. Nach 24 Stunden ist die Reaktion beendet. Bis zu diesem Zeitpunkt arbeitet man unter Stickstoffschutz und Feuchtigkeitsausschluß. Das ausgefallene Salz wird abgesaugt, mit Benzol ausgewaschen, in Benzol unter Rühren ausgekocht, erneut abgesaugt, mit Benzol nachgewaschen und 1 Stunde bei 100°C im Trockenschrank getrocknet. Ausbeuten: 50 - 90 %.

Die optische Ausbeute beträgt bis zu 19,4 % ((R)- α -Isopropylphenylacetylchlorid).

ORD, CD, F, UV, IR, NMR, MS und $[\alpha]_D^{25}$ S.86 -91.

174) G. Wittig, H. Eggers und P. Duffner, Liebigs Ann. Chem. 619, 10 (1958).

5. (+)(S)-Benzylmethylphenyl-n-propylphosphoniumchlorid

In eine wasserfreie benzolische Lösung von (R)-Benzyliden-methyl-phenyl-n-propylphosphoran, die aus 0,45 g (0,0133 Mol) (+)(S)-Benzylmethylphenyl-n-propylphosphoniumbromid¹³³⁾ nach der Natriumamidmethode hergestellt wurde, wird bis zur Entfärbung trockener Chlorwasserstoff eingeleitet.

Ausbeute 0,3 g = 77 %.

F: 181,5 - 182°C

$[\alpha]_{589} = + 36,2^{\circ}$; $[\alpha]_{578} = 38,5^{\circ}$; $[\alpha]_{546} = 44,9^{\circ}$;

$[\alpha]_{436} = 84,6^{\circ}$; $[\alpha]_{365} = 150,7^{\circ}$ (C = 0,54; Methanol).

optische Reinheit = 86 %¹³⁹⁾.

ORD- und CD-Kurve S. 87 .

6. (S)-2-Chlorsulfinyloxypropionsäureäthylester¹⁴⁸⁾

Zu 22 g (0,185 Mol) frisch destilliertem kalten Thionylchlorid läßt man unter Feuchtigkeitsausschluß 14,5 g (0,123 Mol) (-)(S)-Milchsäureäthylester tropfen. Am Anfang ist die Reaktion heftig; anschließend erwärmt man 2 Stunden auf dem Wasserbad. Das überschüssige Thionylchlorid wird unter vermindertem Druck abdestilliert, dann wird im Hochvakuum fraktioniert.

Ausbeute: 19 g (77%).

Kp_{0,9} - 1: 63 - 66°C Lit.¹⁴⁸⁾: Kp_{0,1}: 43 - 45°C

IR(Film)(cm⁻¹): 1760, 1312, 1230, 1121, 1089, 1025, 935, 889.

NMR(CDCl₃): 4,31 - 4,77τ(H-C-CH₃; Q); 5,5 - 5,96τ(CH₂-CH₃; Q);

8,25 - 8,37τ(H-C-CH₃; D); 8,6 - 8,84τ

(CH₂-CH₃; T). Alle Signale sind noch im Ver-

hältnis 2 : 1 aufgespalten. Erklärung S. 81 - 82 .

$[\alpha]_{589} = -229,7^{\circ}$; $[\alpha]_{578} = -239,6^{\circ}$; $[\alpha]_{546} = -275^{\circ}$;
 $[\alpha]_{436} = +495^{\circ}$; $[\alpha]_{365} = -841^{\circ}$ ($C = 2,56$; abs. CHCl_3).

6.1. Umsetzung von $\frac{1}{2}$ Benzylidenmethylphenyl-n-propylphosphoran mit (S)-2-Chlorsulfinyloxypropionsäure-äthylester.

Reaktion: analog 4.

Es fällt ebenfalls Benzylmethylphenyl-n-propylphosphoniumchlorid aus, das aber optisch inaktiv ist.

Ausbeute 51 %. F: $186 - 187^{\circ}\text{C}$

Das IR-Spektrum ist identisch mit dem IR-Spektrum von authentischem Material.

7. Umsetzung von Benzylidenmethylphenyl-n-propylphosphoran mit (+)-O-Äthyl-äthylphosphoniumchloridithionat

Zu einer Lösung von 5 mmol Benzylidenmethylphenyl-n-propylphosphoran in 50 ml absolutem THF läßt man unter Stickstoffschutz und Feuchtigkeitsausschluß 0,43 g (2,5 mmol) Äthoxy-äthylphosphoniumchloridithionat zutropfen. Nach wenigen Minuten fällt ein farbloser Niederschlag von Benzylmethylphenyl-n-propylphosphoniumchlorid aus. Ausbeute 0,4 g (55 %). F: $185,5 - 186^{\circ}\text{C}$.

NMR und IR stimmen mit authentischem Material überein.

$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{ClP}$ (292,8):	Ber.	C 69,74	H 7,57
	Gef.	C 69,96	H 7,70

8. Kinetische Racematspaltung von Amphetamin

8.1. Amphetaminsalz der (R)-2-Acetoxypropionsäure

Zu einer Lösung von 2,7 g (20 mMol) racemischem Amphetamin in 30 ml abs. Äther gibt man unter magnetischem Rühren eine Lösung von 1,32 g (10 mMol) (R)-2-Acetoxypropionsäure in 10 ml abs. Äther. Langsam fällt ein farbloses Salz aus, das abgesaugt und mit Äther nachgewaschen wird. Ausbeute 1,7 g = 64 %.

Das Salz kann aus Aceton umkristallisiert werden.

F: 147 - 148°C

IR(KBr)(cm⁻¹): 3400, 3200 - 2500, 1725, 1500 - 1650.

C ₁₄ H ₂₁ NO ₄ (267,33)	ber.	C 62,90	H 7,92
	gef.	C 63,14	H 7,78

Das Filtrat wird vom Äther befreit und das zurückbleibende Amphetamin destilliert. Ausbeute 1,2 g = 89 %

Kp₁₇: 90,5 - 94°C Lit.¹⁷⁵⁾: Kp: 203°C.

$[\alpha]_{589} = + 6,0^{\circ}$; $[\alpha]_{578} = 6,25^{\circ}$; $[\alpha]_{546} = 7,25^{\circ}$;

$[\alpha]_{436} = 13,5^{\circ}$; $[\alpha]_{365} = 24,0^{\circ}$ (C = 21,03 ; abs. Äther)

8.2. Amphetaminsalz der (R)- α -Methoxy- α -trifluormethylphenylelessigsäure

Reaktion analog 8.1.

Ansatz: 2,7 g (20 mMol) ⁺ Amphetamin; 2 g = 8,6 mMol

(R)- α -Methoxytrifluormethylphenylelessigsäure in
20 ml abs. Äther. Reaktionszeit: 3 Stunden.

175) K. Petterson, Ark. Kemi 10, 283 (1956).

Ausbeute: 2,6 g = 82 % . F: 162°C.

IR(KBr)(cm⁻¹): 3400, 3200 - 2500, 1600, 1160.

C ₁₉ H ₂₂ F ₃ NO ₃ (369,39)	ber.	C 61,78	H 6,00	N 3,79
	gef.	C 61,99	H 6,28	N 4,57

Amphetamin aus dem Filtrat: Ausbeute 1,3 g = 84 %.

Kp₁₃: 86 - 89°C

[α]₅₈₉ = -0,21 ± 0,02°; [α]₅₇₈ = -0,28°; [α]₅₄₆ = -0,23°;

[α]₄₃₆ = -0,29°; [α]₃₆₅ = -0,32° (C = 27,76; abs. Äther).

8.3. Amphetaminsalz der (-)(R)-Mandelsäure

Zu einer Lösung von 2,7 g (20 mMol) $\pm$ Amphetamin gibt man unter magnetischem Rühren eine Lösung von 1,5 g (10 mMol) (-)(R)-Mandelsäure in 50 ml abs. Äther. Es fällt sofort ein Niederschlag aus, der abgesaugt, mit abs. Äther nachgewaschen und bei 100°C getrocknet wird.

Ausbeute 2,6 g = 91 % . F: 154°C

IR(KBr)(cm⁻¹): 3500 - 2500, 1550 .

C ₁₇ H ₂₁ NO ₃ (287,36)	ber.	C 71,06	H 7,37
	gef.	C 71,15	H 7,40

Den Äther im Filtrat zieht man am Rotationsverdampfer ab und destilliert das zurückbleibende Amphetamin.

Ausbeute: 0,9 g (67 %) Kp₁₃: 88-89°C.

[α]₅₈₉ = -0,071 ± 0,02°; [α]₅₇₈ = -0,094°; [α]₅₄₆ = -0,098°;

[α]₄₃₆ = -0,20°; [α]₃₆₅ = -0,38° (C = 22,41; abs. Äther)

8.3.1. Zersetzung des Amphetaminsalzes der (-)(R)-Mandelsäure

Die Zersetzung wird mit überschüssiger verdünnter

Natronlauge durchgeführt, anschließend wird viermal ausgeäthert. Die gesammelten ätherischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet, der Äther am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand destilliert.

Ausbeute 0,8 g = 66 %. K_{p13} : 88 - 89°C.

$[\alpha]_{589} = + 0,086 \pm 0,005^{\circ}$; $[\alpha]_{578} = 0,056^{\circ}$; $[\alpha]_{546} = 0,10^{\circ}$

$[\alpha]_{436} = 0,21^{\circ}$; $[\alpha]_{365} = 0,38^{\circ}$ (C = 23,4; abs. Äther)

8.4. Amphetaminsalz der (S)-2-Phenylbuttersäure

Reaktion analog 8.3.

Ansatz: 2,7 g (20 mMol) $\pm$ Amphetamin in 80 ml abs. Äther;

1,68 g (10 mMol) (S)-2-Phenylbuttersäure

$[\alpha]_{589} = + 94,4^{\circ}$ (C = 2,44; Benzol); Reaktionszeit:

5 Minuten.

Umkristallisieren aus Aceton. Farblose Nadeln F: 136°C .

IR(KBr): 3400, 3200 - 2500, 1625 cm^{-1} .

$\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ (299,42): ber. C 76,22 H 8,42

gef. C 76,14 H 8,24

Aus dem Filtrat: Amphetamin Ausbeute 1,2 g = 89 %

K_{p13} : 85,5°C

$[\alpha]_{589} = - 10,3^{\circ}$; $[\alpha]_{578} = -10,7^{\circ}$; $[\alpha]_{546} = -12,2^{\circ}$; $[\alpha]_{436} = -22,6^{\circ}$;

$[\alpha]_{365} = -39,6^{\circ}$ (C = 22,3; abs. Äther).

9. Horeausche Methode: Kinetische Racematspaltung von α -Phenylbuttersäureanhydrid mit optisch aktiven Alkoholen ¹⁴⁷⁾

9.1. (S)-1-D-Äthanol

Zu einer Lösung von 3,1 g (10 mMol) α -Phenylbuttersäure-

anhydrid in 20 ml getrocknetem und destilliertem Pyridin gibt man 0,2 ml (S)-1-D-Äthanol gelöst in 10 ml Pyridin. Durch ein Quecksilberventil schließt man Luftfeuchtigkeit aus. Mit einem Magnetrührer rührt man 16 Stunden bei Raumtemperatur und setzt dann 8 ml Wasser zu. Nach 6 Stunden gibt man 50 ml Wasser, 50 ml Benzol und soviel verdünnte Natronlauge hinzu, bis das Reaktionsgemisch alkalisch reagiert. Die benzolische Phase wird abgetrennt und die alkalische Phase schüttelt man noch zweimal mit 50 ml Benzol aus. Die wässrige Phase wird mit verd. Salzsäure angesäuert und dreimal mit 50 ml Äther extrahiert. Der ätherische Extrakt wird über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und der Äther am Rotationsverdampfer abgezogen. Die zurückbleibende α -Phenylbuttersäure destilliert man im Hochvakuum.

Kp_{0,07}: 95°C Lit⁹³⁾: Kp_{0,3}: 98 - 100°C

Die destillierte α -Phenylbuttersäure kristallisiert nach einigen Stunden. F: 40 - 41°C

$[\alpha]_{589} = +0,031 \pm 0,002^\circ$; $[\alpha]_{578} = +0,028 \pm 0,002^\circ$

$[\alpha]_{546} = +0,034 \pm 0,002^\circ$; $[\alpha]_{436} = +0,059 \pm 0,002^\circ$

(C = 81,2; Benzol); optische Ausbeute: 0,15 %.

C ₁₀ H ₁₂ O ₂ (164,2)	ber.	C 73,15	H 7,37
	gef.	C 73,17	H 7,49

Um für die Messung der spezifischen Drehung eine möglichst hochkonzentrierte Lösung zu bekommen, wurde zur Bereitung der benzolischen Lösung der α -Phenylbuttersäure ein 2 ml Eichkölbchen verwendet.

9.2.1. (R)-Mandelsäureäthylester¹⁷⁶⁾

5 g (0,0329 Mol) (R)-Mandelsäure $[\alpha]_{589} = -151^{\circ}$ ($C = 0,734$; Äthanol) werden mit 20 ml absolutem Äthanol und 1 ml konz. Schwefelsäure 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt.

Das überschüssige Äthanol wird am Rotationsverdampfer abgezogen. Zum Rückstand gibt man 35 ml Wasser und neutralisiert vorsichtig mit festem Soda. Der Ester wird ausgeäthert und die Ätherlösung über Kaliumcarbonat getrocknet. Der Äther wird am Rotationsverdampfer abgezogen. Ausbeute 4,2 g = 71 %.

Kp_{16,5}: $138^{\circ}C$ F: $32 - 32,5^{\circ}C$ Lit.¹⁷⁶⁾: F: $31,3^{\circ}$

IR(Film): 3400, 1717 cm^{-1}

NMR(CDCl₃): 2,74 τ (C₆H₅; M); 4,92 τ (H-C-OH; S); 5,7 - 6,05 τ
(CH₂-CH₃; Q); 6,5 τ (OH; breites S); 8,73 - 8,97 τ
(CH₂-CH₃; T)

$[\alpha]_{589} = -184^{\circ}$; $[\alpha]_{578} = -193^{\circ}$; $[\alpha]_{546} = -223^{\circ}$; $[\alpha]_{436} = -422^{\circ}$;

($C = 1,64$; CS₂).

9.2.2. Horeausche Methode mit (R)-Mandelsäureäthylester

Reaktion analog 9.1.

Ansatz: 0,95 g (5,28 mMol) (R)-Mandelsäureäthylester;

3,104 g (10 mMol) α -Phenylbuttersäureanhydrid.

Ausbeute: 2,2 g (91 %) F: $39^{\circ}C$

IR identisch mit authentischem Material

$[\alpha]_{589} = +0,36 \pm 0,04^{\circ}$; $[\alpha]_{578} = 0,31^{\circ}$; $[\alpha]_{546} = 0,38^{\circ}$;

$[\alpha]_{436} = 0,72^{\circ}$ ($C = 8,32$; Benzol)

optische Ausbeute: 1 %.

176) E. Fischer und A. Speier, Chem. Ber. 28,

3254 (1895).

9.3. Horeausche Methode mit (S)-Milchsäureäthylester

Reaktion analog 9.1.

Ansatz: 5mMol (S)-Milchsäureäthylester (-; unverdünnt);

3,1 g (10 mMol) α -Phenylbuttersäureanhydrid

Ausbeute 1,67 g α -Phenylbuttersäure

Kp_{0,05}: 89°C F: 41 -42°C

C₁₀H₁₂O₂ (164,2) ber. C 73,15 H 7,37

gef. C 72,94 H 7,29

$[\alpha]_{589} = -10,6^\circ$; $[\alpha]_{578} = -11,05^\circ$; $[\alpha]_{546} = -12,7^\circ$;

$[\alpha]_{436} = -22,7^\circ$; $[\alpha]_{365} = -38,2^\circ$ (C = 18,4; Benzol)

Optische Ausbeute = 33 %

9.4. Horeausche Methode mit (S)-Milchsäurebutylester

Reaktion analog 9.1.

Ansatz: 0,73 g (5 mMol) (-)(S)-Milchsäurebutylester;

3,1 g (10 mMol) α -Phenylbuttersäureanhydrid

Ausbeute: 1,9 g α -Phenylbuttersäure = 75 %

Kp_{0,1}: 93-95°C, F: 43-44°C

IR(Film): 3500 -2500, 1700, 1455, 1410, 1280, 1220, 935,
695, 725 cm⁻¹.

NMR(CDCl₃): -0,65 τ (COOH; S); 2,87 τ (C₆H₅; M); 6,5 - 6,85 τ
(H-C-CH₂; T); 7,7 - 8,55 τ (CH₂-CH₃; Q);
9,05 - 9,27 τ (CH₂-CH₃; T).

C₁₀H₁₂O₂ (164,2) Ber. C 73,15 H 7,37

Gef. C 73,26 H 7,24

$[\alpha]_{589} = -11,45^\circ$; $[\alpha]_{578} = -11,9^\circ$; $[\alpha]_{546} = -13,7^\circ$;

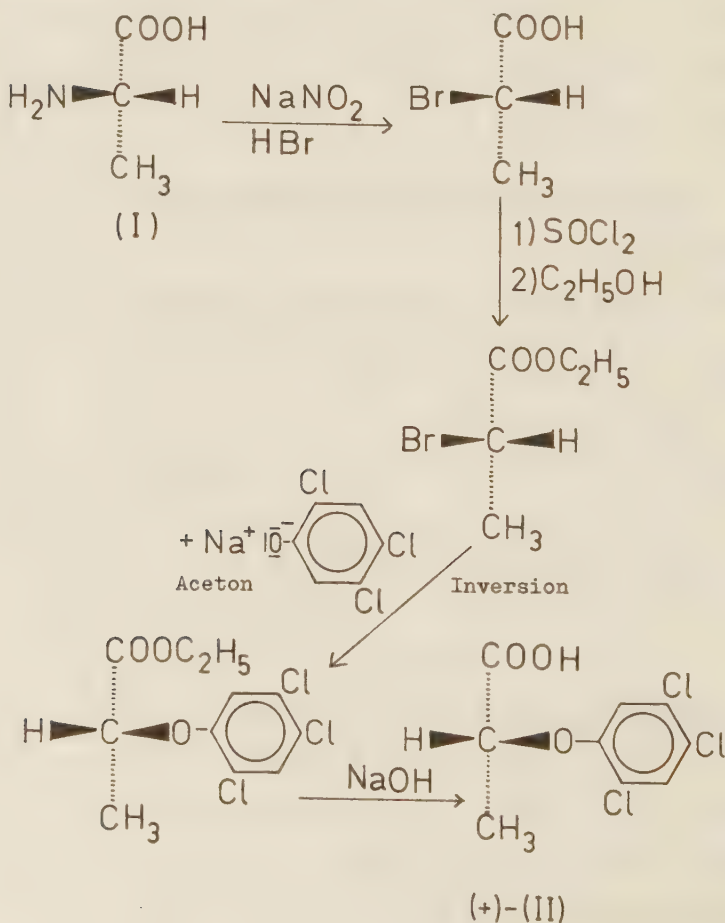
$[\alpha]_{436} = -24,4^\circ$ (C = 32,06; Benzol)

Optische Ausbeute = 35,6 %.

III. Zusammenfassung

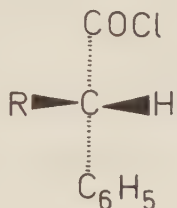
1. Enantioselective Synthese eines Pflanzenwuchsstoffes

Nach klassischen Methoden wurde von (S)-Alanin (I) ausgehend (+)-2-(2.4.5. Trichlorphenoxy)propionsäure (II), die als Pflanzenwuchsstoff von Bedeutung ist, enantioselectiv in 90 % optischer Reinheit auf folgendem Weg gewonnen:



2. Bestimmung der absoluten Konfiguration von Carbon-säurechloriden durch ORD- und CD-Messungen

Es wurde gezeigt, daß sich ORD- und CD-Kurven optisch aktiver Säurechloride zur Bestimmung der absoluten Konfiguration eignen. So zeigen z. B. α -Alkylphenyl-acetylchloride in der gezeichneten absoluten Konfiguration (III)



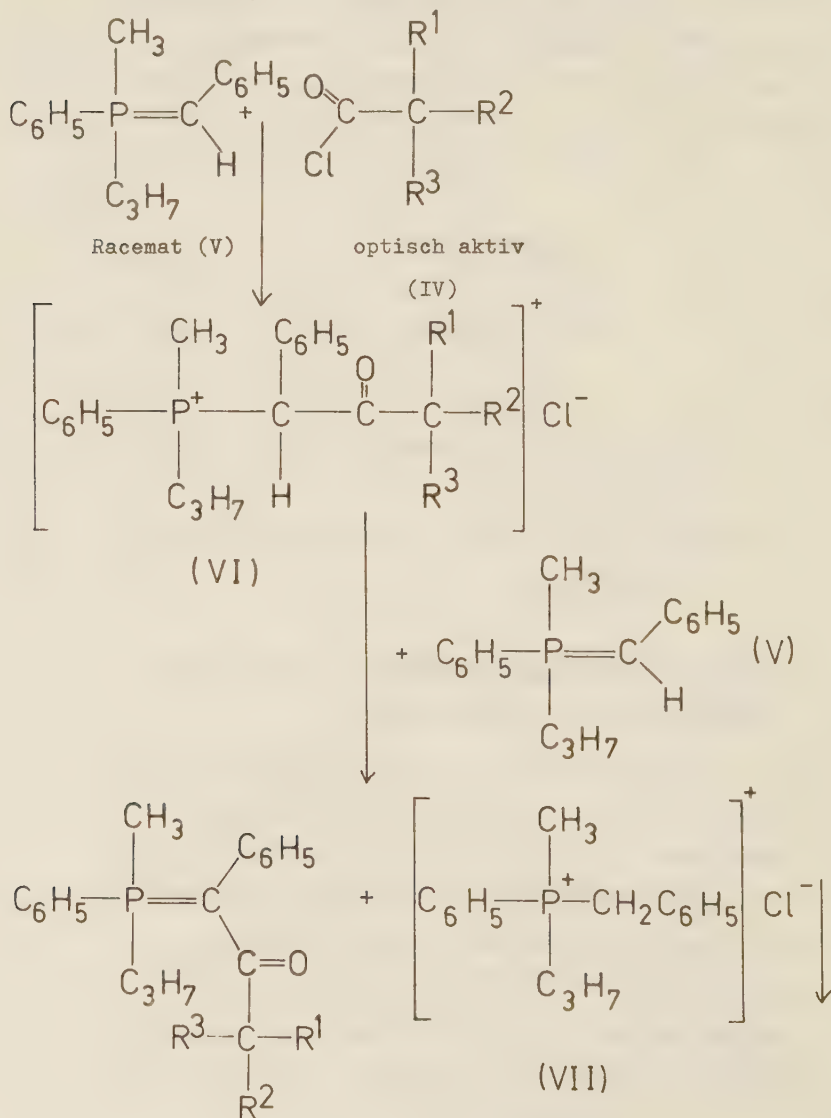
(III)

einen starken positiven Cottoneneffekt in ihrer ORD-Kurve mit Gipfel bei 274 nm und Tal bei 225 nm, dem in der CD-Kurve ein starker positiver Cottoneneffekt bei 251 nm entspricht.

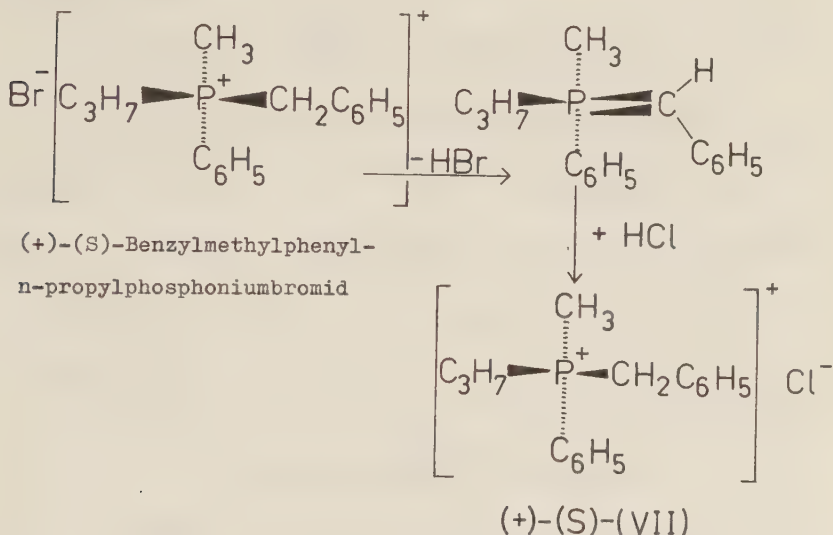
3. Eine neue Methode zur Bestimmung der absoluten Konfiguration von Carbonsäuren

Bei der Umsetzung A) von 1 Mol eines optisch aktiven Säurechlorids (IV) mit 2 Mol eines Racemates von Benzylidenmethylphenyl-n-propylphosphoran (V) tritt eine kinetische partielle Racematspaltung ein, d. h. das optisch aktive Säurechlorid (IV) reagiert mit einem Enantiomeren von (V) bevorzugt zum acylierten Phosphoniumsalz (VI); dabei reichert sich das andere Enantiomere von (V) an, das nunmehr unter Umylidierung

mit (VI) reagiert. Es bildet sich das optisch aktive Phosphoniumchlorid (VII), das aus der Lösung ausfällt, während das diastereomere Acylylid (VIII) in Lösung bleibt. Reaktion A):



Die optische Ausbeute an Benzylmethylphenyl-n-propylphosphoniumchlorid (VII) beträgt bis zu 19,4 %. Die absolute Konfiguration von (VII) konnte durch ORD- und CD-Messungen und durch chemische Korrelation bestimmt werden:



Für die Reaktion A) (S. 142) wurde folgende strenge Korrelation empirisch gefunden:

Die Drehrichtung des ausfallenden Benzylmethylphenyl-n-propylphosphoniumchlorides (VII) (in Methanol bei 589 nm) und das mathematische Vorzeichen des Chiralitätsproduktes χ des eingesetzten optisch aktiven Säurechlorides (IV) stimmen überein.

$$\chi = (\lambda_1 - \lambda_2)(\lambda_2 - \lambda_3)(\lambda_3 - \lambda_1)$$

χ = Chiralitätsprodukt

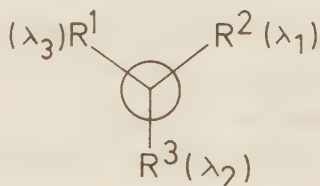
λ_i = Ligandenparameter

Diese Korrelation ergibt eine neue Methode zur Bestimmung der absoluten Konfiguration von Carbonsäuren. Dabei geht man folgendermaßen vor:

- a) Durchführung der Reaktion A)(S. 142)
- b) Chiralitätsbeobachtung: Messung der Drehrichtung
von (VII)
- c) Berechnung des Vorzeichens des Chiralitätsproduktes χ
von (IV)
- d) Das Vorzeichen des Chiralitätsproduktes χ des optisch
aktiven Säurechlorides (IV) hat immer dann das gleiche
Vorzeichen wie die spezifische Drehung $[\alpha]_D$ von (VII),
wenn man für (IV) die richtige absolute Konfiguration
aufgezeichnet hat.

Homochirale optisch aktive Säurechloride (IV), deren
Chiralitätsprodukt χ das gleiche Vorzeichen haben, ergeben
ein Phosphoniumchlorid (VII) von gleicher Drehrichtung.

Zur Berechnung des Vorzeichens des Chiralitätsproduktes χ
legt man in der Newmanprojektion die Säurechloridfunktion
hinter die Zeichenebene und ordnet den Resten R^1 , R^2
und R^3 Ligandenparameter λ_i zu, die man im Uhrzeiger-
sinn numeriert. Der Anfangspunkt der Numerierung kann
frei gewählt werden.

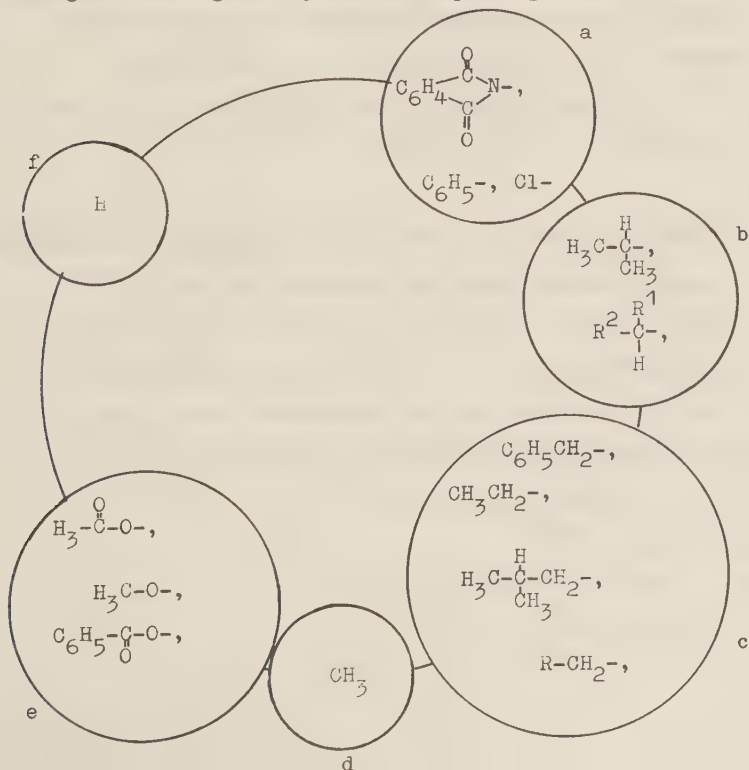


Die Rangfolge der Ligandenparameter λ_i wurde nicht
einfach bekannten Tabellen entnommen sondern durch
Eichung mit Carbonsäurechloriden (IV) bekannter absoluter
Konfiguration festgelegt.

Hat man x Ligandenparameter λ_i festgelegt, so ergeben sich für y Carbonsäurechloride (IV) experimentelle Überprüfungsmöglichkeiten bei bekannter absoluter Konfiguration oder Bestimmungsmöglichkeiten der unbekannten absoluten Konfiguration. Es gilt:

$$y = \binom{x}{3} = \frac{x!}{3!(x-3)!} = \frac{x(x-1)(x-2)}{6}$$

In den Ugischen Ligamentabellen wird die Rangfolge der Ligandenparameter λ_i durch einen willkürlichen Maßstab festgelegt. Es wurde bewiesen, daß die Ugische lineare Skala nur eine Lösung von mehreren Lösungen darstellt. Alle Lösungen sind in einer cyclischen Sequenz der Ligandenparameter λ_i enthalten. Durch Eichung wurde folgende cyclische Sequenz gefunden:



Läßt man von einem beliebigen Ligandenparameter λ_i a bis f ausgehend die Rangfolge im Uhrzeigersinn abnehmen, so stimmt das Vorzeichen des Chiralitätsproduktes χ des eingesetzten optisch aktiven Säurechlorides (IV) mit der Drehrichtung des ausfallenden Phosphoniumchlorides (VII) überein.

Die Methode ist durch folgende Punkte besonders ausgezeichnet:

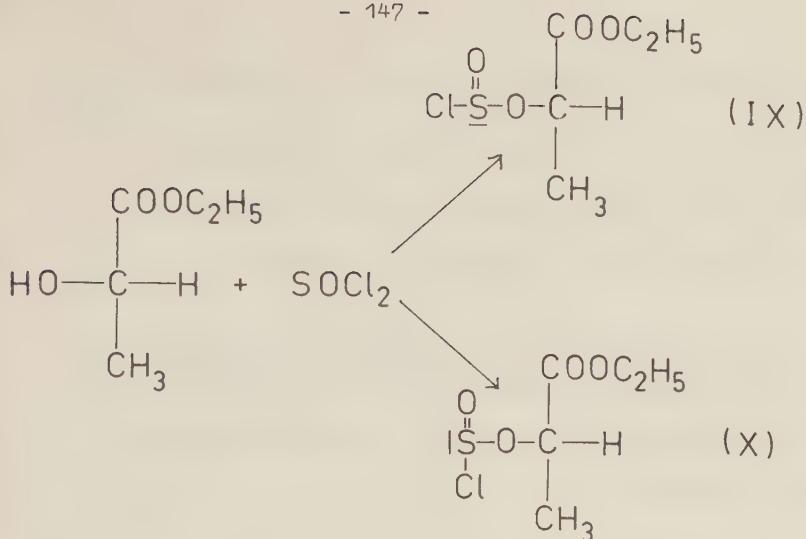
- sie ist unabhängig von willkürlich angenommenen bevorzugten Konformationen
- die Rangfolge der Ligandenparameter λ_i wird nicht willkürlich abgeschätzt sondern die cyclische Sequenz der Ligandenparameter λ_i wird durch Eichung festgelegt
- die geeichte Sequenz der Ligandenparameter λ_i kann jederzeit durch Umsetzung von einem Säurechlorid (IV) bekannter absoluter Konfiguration mit Benzyliden-methylphenyl-n-propylphosphoran (V) (Reaktion A) S. 142) experimentell überprüft werden.

4. NMR-spektroskopischer Beweis einer asymmetrischen Induktion

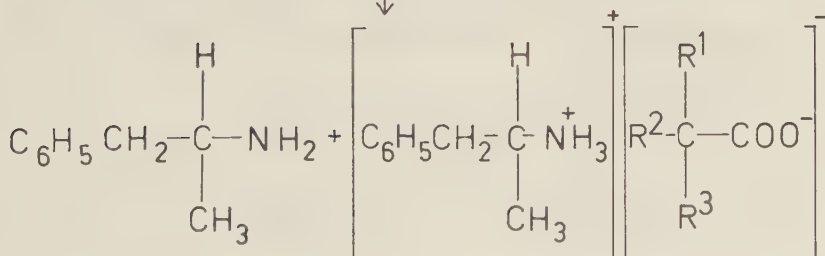
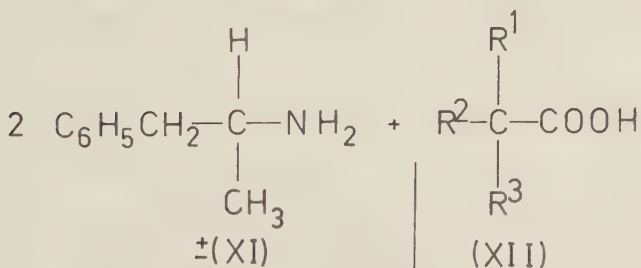
NMR-spektroskopisch wurde die Vermutung von Kenyon¹⁴⁸⁾ bewiesen, daß bei der Reaktion zwischen optisch aktivem Milchsäureäthylester und Thionylchlorid zum Chlorsulfinyl-oxypropionsäureäthylester am Schwefelatom eine asymmetrische Induktion stattfindet. Die beiden Diastereomere (IX) und (X) entstehen im Verhältnis 2 : 1 .

148) W. Gerrard, J. Kenyon und H. Phillips,

J. Chem. Soc. 157 (1937).



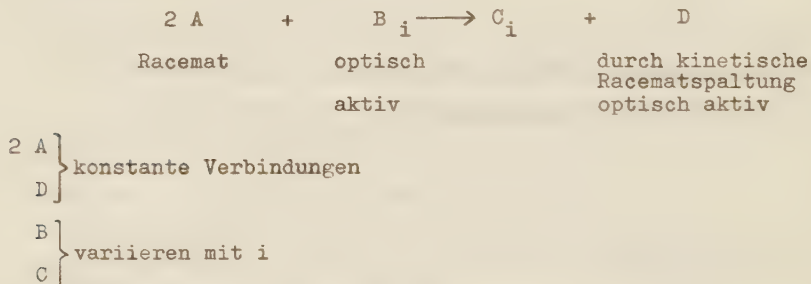
5. Kinetische Racematspaltung von Amphetamin mit optisch aktiven Carbonsäuren



Die kinetische Racematspaltung, die bei der Umsetzung von $\pm$ Amphetamin (XI) mit optisch aktiven Carbonsäuren (XII) auftritt, beweist, daß die Reaktivität eines chiralen Amins gegenüber einer optisch aktiven Carbonsäure von der absoluten Konfiguration des Amins abhängt.

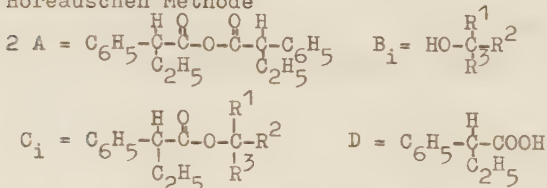
6. Schema für eine allgemeine Methode zur Bestimmung von absoluten Konfigurationen einer Verbindung B_i

Die kinetische Racematspaltung S. 142 gehört folgendem Reaktionstyp an:



Die Untersuchung von bekannten Literaturbeispielen dieses Reaktionstyps ergab ebenfalls eine Korrelation zwischen der Drehrichtung von D und dem Vorzeichen des Chiralitätsproduktes von B_i . Dies erlaubt zum ersten eine Neuinterpretation dieser Reaktionen wie z. B der

Horeauschen Methode



und zum zweiten eröffnet sich ein allgemeines Verfahren zur Bestimmung von absoluten Konfigurationen beliebiger Verbindungen B_i .

L e b e n s l a u f

Herbert Georg S c h o l z

geboren am 4. Januar 1942 in Königsberg / Ostpr. als
Sohn des Eichamtmanne Herbert Scholz und seiner
Ehefrau Getrud, geb. Lau.

Nach vierjährigem Besuch der Volksschule in Schwenningen/
Neckar trat ich 1952 in die Oberschule in Aalen ein,
an der ich 1961 die Reifeprüfung ablegte.

Nach 18 Monaten Wehrdienst begann ich im Wintersemester
1962/63 an der Universität Erlangen-Nürnberg das
Chemiestudium. Dort bestand ich im Juni 1965 die Diplom-
chemiker-Vorprüfung und im Mai 1968 die Diplomchemiker-
Hauptprüfung. Unter Anleitung von Herrn Professor
Dr. H. J. B e s t m a n n führte ich von Mai 1968
bis Februar 1969 die Diplomarbeit aus.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990
